



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INTERACÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS COM CONTRACEPTIVOS ORAIS

Trabalho submetido por
Inês F. Rodrigues A. Garcia
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof^ª. Doutora Maria Deolinda Auxtero

Novembro de 2013

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus pais, que me proporcionaram, desde sempre, todas as oportunidades possíveis para a minha educação, ao longo do tempo, sem as quais não chegaria ao final de mais uma etapa da minha formação académica. Também por todo o apoio incondicional e confiança depositada em mim, e a ideia que me incutiram ao longo da vida de fazer sempre o melhor possível.

Quero agradecer em segundo lugar à minha irmã, pela paciência e conselhos prestados à irmã mais nova, nem sempre fácil de aconselhar, mas sempre pronta a recebê-los, e por todas as críticas, construtivas ou não, que me ajudaram também a chegar a quem sou hoje.

Não posso deixar de agradecer à Directora Técnica da farmácia onde actualmente trabalho, a Dr.^a Ana Maria Pires, pela compreensão e tempo cedido para que me pudesse dedicar à conclusão desta monografia.

Ao Miguel, pela compreensão pela falta de atenção ao longo destes meses, e mesmo assim por todo o apoio e força que me deu nos momentos menos bons.

Agradeço aos meus amigos, que, de um modo ou outro, me ajudaram ao longo destes anos.

Finalmente, mas não menos importante, gostaria de agradecer à minha orientadora, a Doutora Deolinda Auxtero, por toda a disponibilidade que teve, mesmo em momentos menos oportunos, e por toda a força e apoio que também me deu, e que me permitiu a realização desta monografia.

Obrigada.

RESUMO

O desenvolvimento de métodos contraceptivos permitiu uma diminuição importante da mortalidade infantil, e a possibilidade de planeamento familiar por parte das mulheres. A contracepção oral surge na década de 60, e tornou-se no método mais frequente e o mais eficaz. Os contraceptivos orais (CO) são constituídos, na sua maioria, por um componente estrogénico e um componente progestativo, que juntamente provocam a diminuição da produção de estradiol, regulação da proliferação do endométrio e supressão da ovulação. Os CO causam alguns efeitos adversos que se podem tornar graves. No entanto, os benefícios, mesmo não contraceptivos, compensam este risco.

Interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas não farmacológicas podem ocorrer com os CO, provocando alterações na sua eficácia e severidade de efeitos adversos. Situações como obesidade, consumo de tabaco, álcool, cafeína, hipericão e toranja, vão interferir com os níveis dos CO, enquanto que estes também podem provocar alterações nos níveis de várias vitaminas e minerais.

Cabe aos profissionais de saúde, principalmente ao farmacêutico comunitário, a responsabilidade de orientar e aconselhar da melhor forma as mulheres utilizadoras de CO, de modo a diminuir efeitos adversos e interações. As interações não farmacológicas não devem ser negligenciadas, já que são tão importantes quanto as interações farmacológicas. Assim, deverão ser igualmente mais investigadas no futuro, para que profissionais de saúde e consumidores estejam informados acerca deste assunto.

Palavras-chave: Contracepção oral, contraceptivos orais, interações não farmacológicas, farmacêutico.

Esta monografia não está escrita conforme o novo acordo ortográfico proposto em 2011.

ABSTRACT

The development of contraceptive methods allowed an important decrease in infant mortality and the possibility of family planning for women. Oral contraception arises in the 60's, and it became the most frequent and effective birth control method. Most oral contraceptives (OC) consist of one estrogenic component and one progestin component, which together cause a decrease in estradiol production, regulation of endometrial proliferation and the suppression of ovulation. OC cause adverse effects which can become serious. However, the benefits, even non contraceptive, outweigh this risk.

Non pharmacological pharmacokinetics and pharmacodynamics interactions may occur with OC, causing changes in its effectiveness and severity of adverse events. Conditions such as obesity and tobacco, alcohol, caffeine, St. John's wort and grapefruit consuming will interfere with OC levels, while these can also cause changes in the levels of several vitamins and minerals.

It is up to health professionals, mainly to the community pharmacist, the responsibility to guide and advise women users of OC, in order to reduce adverse effects and interactions. Non-pharmacological interactions should not be neglected, since they are as important as pharmacological interactions. Thus, they should be equally investigated in the future, so that health professionals and consumers can be informed about this subject.

Keywords: Oral contraception, oral contraceptives, non-pharmacological interactions, pharmacist.

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos	1
Resumo	2
Abstract.....	3
Índice geral	4
Índice de figuras	6
Índice de tabelas	7
Índice de Abreviaturas.....	8
Introdução	9
Contracepção Oral	12
História/ Relevância	12
Contracepção Estroprogestativa	14
Estrogénios	14
Progestativos.....	15
Tipos de contracepção	17
Contracepção de Emergência	17
Efeitos adversos.....	18
Benefícios não contraceptivos	19
Interações	21
Mecanismos de interacção.....	21
Tipos de Interações não Farmacológicas	23
Hábitos e estilos de vida	23
Obesidade	23
Tabaco	26
Álcool	28
Exercício físico	29

Cafeína.....	30
Suplementos alimentares	31
Erva de S. João (Hipericão).....	32
Toranja.....	35
Vitaminas e minerais	37
Aconselhamento farmacêutico	42
Conclusão	44
Referências Bibliográficas.....	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Taxa de prevalência contraceptiva no mundo (com informação desde 2005).	13
Figura 2 - Impacto da idade e IMC na incidência de TEV em utilizadoras de CO (adaptado de Bayer, 2012).	25
Figura 3 - Proporção de utilizadoras de CO com hemorragias ou <i>spotting</i> de acordo com o tabagismo (Rosenberg <i>et al.</i> , 1996).	27
Figura 4 - Planta do hipericão. (http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c4/Saint_johns_wart_flowers.jpg)	32
Figura 5 - Produtos com hipericão disponíveis em Portugal. (http://www.arkocapsulas.pt/detalhe_produto.php?id=38 e http://farmaciarodriguesrocha.com/online/product_info.php/manufacturers_id/41/products_id/337)	35
Figura 6 - Toranja - planta e sumo. (http://www.producepedia.com/sites/producepedia.com/files/styles/large/public/produce/media/grapefruit%20tree.jpg?itok=XbwKpxIn e http://www.theskinnyonlowcal.org/wp-content/uploads/2012/11/grapefruit17.jpg)	35
Figura 7 - Estruturas químicas da bergamotina (a) e DHB (b).	36

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos diferentes progestativos de síntese utilizados em contracepção oral.....	16
Tabela 2 - Incidência de TEV em mulheres dos 15-44 anos, relacionada com o uso de CO*.....	19
Tabela 3 - Alguns inibidores e indutores das enzimas do citocromo P450.....	22
Tabela 4 - Categorias de peso e obesidade.	24
Tabela 5 - Média e desvio padrão (DP) de oligoelementos em utilizadoras de CO e um grupo controlo. (adaptado de Akinloye <i>et al.</i> , 2011).....	41

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN	–	Ácido Desoxirribonucleico
AVC	–	Acidente Vascular Cerebral
CE	–	Contracepção de Emergência
CO	–	Contraceptivos Orais
DHB	–	6', 7' - dihidroxibergamotina
DIP	–	Doença Inflamatória Pélvica
DGS	–	Direcção-Geral da Saúde
E2	–	17 β Estradiol
EE	–	Etinilestradiol
EM	–	Enfarte do Miocárdio
ER	–	<i>Estrogen Receptor</i>
EUA	–	Estados Unidos da América
FDA	–	Food and Drug Administration
FSH	–	Hormona Folículo Estimulante
HAP	–	Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos
HDL	–	<i>High Density Lipoproteins</i>
IMC	–	Índice de Massa Corporal
LH	–	Hormona luteinizante
LNG	–	Levonorgestrel
OC	–	Oral Contraceptives
OMS	–	Organização Mundial de Saúde
PR	–	<i>Progesterone Receptor</i>
SHBG	–	<i>Sexual Hormone Binding Globulin</i>
SPRM	–	<i>Selective Progesterone Receptor Modulator</i>
TEV	–	Tromboembolismo Venoso
Vd	–	Volume de distribuição
VO ₂	–	Consumo de oxigénio

INTRODUÇÃO

O controlo da natalidade remonta ao momento em que o Homem relacionou a gravidez com o acto sexual (Sampaio *et al.*, 2000). Desde essa época, várias foram as tentativas e métodos para controlo da natalidade, cuja evolução culminou na criação de um fármaco que, dada a sua relevância, ficou conhecido pelo simples nome de “a pílula” (Liao e Dollin, 2012).

A contraceção oral, introduzida por volta da década de 60, surge como uma forma racional e saudável de espaçar os nascimentos, evoluindo para uma noção de prevenção da concepção, de modo a um possível planeamento do número de filhos e da melhor altura para o seu nascimento (Sampaio *et al.*, 2000).

Portugal apresenta das maiores prevalências europeias em relação ao uso de contraceção, sendo que a contraceção oral é o método mais frequente (OMS, 2013) (Pacheco *et al.*, 2011)

Os primeiros contraceptivos orais (CO), apesar de eficazes na contraceção, provocaram efeitos adversos graves (por vezes até fatais), devido à elevada dosagem das hormonas que os constituíam, o que levou à criação de novas formulações com dosagens inferiores (Christin-Maitre, 2013). A contraceção oral estroprogestativa é constituída por hormonas sexuais lipofílicas: estrogénios (etinilestradiol (EE)), responsáveis pela supressão da ovulação, e progestativos, com acções supressoras da produção de estradiol e também da ovulação (Oesterheld *et al.*, 2008) (Serfaty, 2002). O EE, ao ligar-se a receptores localizados em vários locais do corpo humano, pode exercer efeitos indesejados, assim como os progestativos, responsáveis por efeitos androgénicos (Serfaty, 2002) (Stanczyk *et al.*, 2013). No entanto, a contraceção oral provoca também efeitos benéficos, que são utilizados com fins terapêuticos (Pacheco *et al.*, 2011).

Os CO têm uma absorção entérica, sofrendo depois diferentes reacções de metabolização, maioritariamente catalisadas por enzimas do citocromo P450, e são finalmente excretados nas fezes e na urina (Stanczyk *et al.*, 2013) (Oesterheld *et al.*, 2008).

Existem actualmente diferentes tipos de contraceção, com diferente duração de dias de administração, até diferentes dosagens ao longo do tempo, simulando o ciclo

menstrual natural (Oesterheld *et al.*, 2008) (Burkmana *et al.*, 2010). A contracepção de emergência (CE) surge também como prevenção de gravidezes indesejadas, após relações sexuais desprotegidas ou falha de um método contraceptivo, e actua também por uma interferência com a ovulação (Ordem dos Farmacêuticos, 2011).

No entanto, podem ocorrer interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que vão interferir com a eficácia contraceptiva. Estas interações ocorrem principalmente por alterações na absorção e metabolismo dos CO (Faculty of Sexual & Reproductive Health Care, 2011). Por outro lado, os CO podem também interferir com o metabolismo de outras substâncias, afectando a sua *clearance*, e deste modo aumentar ou diminuir o seu efeito terapêutico (Oesterheld *et al.*, 2008).

Estas interações nem sempre são interações fármaco-fármaco; há também situações e substâncias que podem interagir com os CO, influenciando a sua eficácia de diferentes modos. Para além disso, estas situações e substâncias podem também ser influenciadas, de modo positivo ou negativo, pelos CO, resultando em efeitos inesperados (e possivelmente tóxicos), que muitas vezes não são associados a uma interação. Vários hábitos e estilos de vida, assim como suplementos alimentares, influenciam e são influenciados pelos CO. Não obstante, nem sempre é dada a atenção merecida a este tipo de interação, apesar da sua relevância e consequências para a saúde da mulher utilizadora de CO.

A obesidade, consumo de tabaco, álcool e cafeína, são situações relacionadas com hábitos e estilo de vida que podem ser associadas a interações, umas mais graves que outras, com os CO. Também alguns suplementos alimentares, que contenham hipericão ou toranja, e várias vitaminas e minerais interferem com os CO com diferentes consequências.

Actualmente, informações sobre a saúde, medicamentos e produtos “naturais” estão disponíveis por todo o lado, incluindo na internet. Contudo, nem sempre esta informação é a mais correcta ou a mais completa, e muitos *websites* de venda de produtos naturais e suplementos alimentares não informam o consumidor acerca da maioria das reacções adversas destes produtos, e muito menos das interações que poderão provocar com certos fármacos, que poderão fazer parte da medicação habitual de muitos consumidores (Thakor *et al.*, 2011).

O profissional de saúde que está mais acessível e disponível para o paciente é normalmente o farmacêutico comunitário. Este deve conseguir orientar o paciente para o uso correcto dos medicamentos prescritos e não prescritos, de modo a melhorar o

efeito terapêutico e reduzir o risco de efeitos adversos e toxicidade (Silva *et al.*, 2008). Sendo assim, é importante o farmacêutico estar actualizado e informado correctamente sobre os produtos, farmacológicos ou não, que o paciente procura, de modo a que este fique completamente esclarecido e tome a decisão certa. Existe uma grande percentagem de auto-medicação por parte dos pacientes, e este é mais um factor ao qual o farmacêutico deve dar atenção e não esquecer o melhor aconselhamento possível (Martins *et al.*, 2002).

O objectivo desta monografia é realizar uma revisão bibliográfica sobre as mais importantes interacções não farmacológicas com os CO, destacando a importância dos profissionais de saúde, mais especificamente do farmacêutico comunitário, no acompanhamento e orientação dos pacientes relativamente à sua medicação, possíveis reacções adversas e interacções.

CONTRACEPÇÃO ORAL

História/ Relevância

De acordo com estimativas mundiais, cerca de 600 mil mulheres morrem anualmente de causas relacionadas com a gravidez, e 75 mil devido a abortos mal sucedidos. A contracepção veio beneficiar tanto a mãe como os filhos, levando a uma diminuição da mortalidade e morbilidade. Para além destas vantagens, oferece às mulheres um renovado *status*, tanto social como económico, dando-lhes a opção de planear o futuro, a família, e, deste modo, controlar a própria vida (Kaunitz, 2008).

Desde a Antiguidade que existe a necessidade de controlo da população, concretizado através de coito interrompido, abortos e infanticídios. Mais tarde, nos séculos XVII e XVIII, num conceito de evolução social, e também devido a melhores conhecimentos na área da reprodução, surge o desenvolvimento de métodos contraceptivos. Como consequência, a natalidade e a mortalidade infantil diminuem. Já no século XX, vários movimentos em França defendem e promovem a contracepção, tanto por razões sociais como económicas (Serfaty, 2002). Vários outros factores, associados ao crescimento aumentado da população, ao desenvolvimento e crescimento da sociedade industrial (com a entrada da mulher no mundo do trabalho), e ao avanço da medicina, contribuíram para uma nova perspectiva, desta vez mais social, de controlo da natalidade e de preocupação com a saúde (Sampaio *et al.*, 2000).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2009), o planeamento familiar e a informação são considerados como um direito humano, para além de essenciais para a melhoria do estado da saúde dos homens, mulheres e crianças. A OMS declara que “ (...) os casais e o indivíduo têm o direito básico de decidir livre e responsabilmente o número, espaçamento e altura certa dos seus filhos, e de ter acesso à informação e meios para tal, e o direito às melhores condições possíveis de saúde reprodutiva e sexual.” (OMS, 2009)

Desde a sua aprovação nos anos 60, a pílula contraceptiva oral tem sido o método de planeamento familiar mais prescrito, sendo utilizado por 19% das mulheres nos Estados Unidos da América (EUA) e por cerca de 37% das mulheres na França (Serfaty, 2002) (Sitruk-Ware e Nath, 2013). Isso deve-se ao facto de ser considerado o método contraceptivo mais eficaz, com um índice de Pearl entre 0.1 e 1 gravidezes/ 100

mulheres/ ano (comparativamente, o índice de Pearl para os preservativos é entre 2 e 12) (Bayer, 2012) (Serfaty, 2002).

Em Portugal, o planeamento familiar é introduzido por volta da década de 60, sendo considerado como um *direito constitucional* em 1974. No entanto, Portugal era ainda um dos estados membro com uma menor taxa de utilização de contraceptivos orais (59%) por volta dos anos 80 (Sampaio *et al.*, 2000).

Apesar disto, desde essa altura, a percentagem de mulheres em idade fértil a usar um método de contracepção foi aumentando, sendo de 86.8% a taxa de prevalência contraceptiva portuguesa em 2005, uma das mais altas da Europa (Figura 1). Mais especificamente, relativamente ao uso de contraceptivos orais (o método mais frequente), este teve um aumento de 62,3% em 1997, para 65,9% em 2006 (Pacheco *et al.*, 2011) (OMS, 2013).

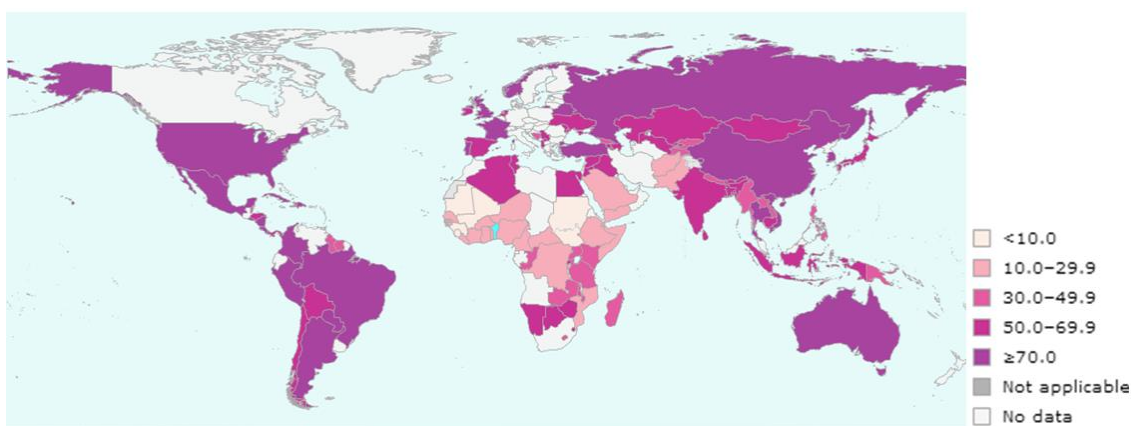


Figura 1 - Taxa de prevalência contraceptiva no mundo (com informação desde 2005).

(http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mdg5/atlas.html?indicator=i1&date=Latest%20available%20since%202005)

A primeira pílula, Enovid[®], viu a sua aprovação como contraceptivo oral pela FDA em 1960. Era constituída por mestranol, um pro-fármaco desmetilado em etinilestradiol no fígado (estrogénio), e por noretinogrel (progestativo), em doses de 150µg e 9.85mg, respectivamente (Christin-Maitre, 2013).

As doses elevadas de hormonas da 1ª pílula, apesar de eficazes na contracepção, provocaram vários efeitos adversos (náuseas, vômitos, cefaleias, tonturas), e foram até reportadas mortes de mulheres que tomavam a pílula, devido a trombozes, e vários outros casos de tromboembolismos. Por esta razão, ao longo do tempo as doses de estrogénios foram sendo diminuídas, e novos progestativos foram desenvolvidos, assim

como diferentes regimes multifásicos, bastante diferentes da original formulação (Christin-Maitre, 2013).

Contracepção Estroprogestativa

A contracepção oral, estroprogestativa, é constituída por hormonas sexuais, lipofílicas: estrogénios (etinilestradiol), que provocam uma acção supressora da ovulação e de diminuição de hemorragias, e progestativos de síntese, com uma acção supressora da hormona luteinizante (criando um ambiente desfavorável à deposição do esperma) e da ovulação, para além de diminuírem a hiperplasia endometrial e a probabilidade de carcinoma do endométrio (Oesterheld *et al.*, 2008) (Serfaty, 2002).

O componente progestativo inibe o pico da hormona luteinizante (LH) e diminui a sensibilidade dos ovários à hormona folículo- estimulante (FSH), reduzindo assim a produção de estradiol. Os progestativos ligam-se aos receptores da progesterona, mas também a outros receptores de esteróides, como os do androgénio, mineralocorticóides e glucocorticóides. O componente estrogénico regula a proliferação do endométrio e compensa o efeito anti-gonadotrófico dos progestativos (Christin-Maitre, 2013).

Estrogénios

O principal estrogénio utilizado em contracepção é o EE. (Stanczyk *et al.*, 2013) Derivado do 17 β estradiol (E2, endógeno), o EE é uma molécula lipofílica com uma biodisponibilidade (cerca de 45%) e potência biológica muito superiores ao E2, e com um tempo de semi-vida longo que aumenta os seus efeitos hepáticos (Serfaty, 2002) (Stanczyk *et al.*, 2013). Provoca também alterações em variáveis hemostáticas e proteínas produzidas no fígado (HDL e angiotensinogénio, por ex.), sendo que estes efeitos são controlados pelo tipo de progestativo associado (Sitruk-Ware e Nath, 2013).

Após administração oral, o EE é absorvido (90%) na mucosa gastro-intestinal, onde sofre efeito de 1ª passagem. É então exposto a reacções de oxidação e desconjugação a EE livre, e metabolizado durante a recirculação entero-hepática. Ao contrário do E2, que se liga com alta afinidade à globulina de ligação às hormonas sexuais (*sexual hormone binding globulin*, SHBG), o EE não se liga à SHBG. Após administração oral, ocorre uma rápida fase de distribuição. O tempo de semi-vida varia de 5 a 30h, dependendo da variabilidade interindividual e da quantidade de EE, o que

indicia uma cinética dose dependente. A principal via de metabolização do EE é a hidroxilação, catalisada pelo citocromo P450 (principalmente CYP3A4; CYP2C9 e CYP1A2), seguida de reacções de conjugação e desconjugação. Por esta via de metabolismo, pode também ocorrer uma hidroxilação irreversível levando à formação de catecolestrogénios, implicados em dano do ADN e carcinogénese. O EE e seus metabolitos são excretados nas fezes (cerca de 62%) e na urina (cerca de 38%). Tanto o E2 como o EE actuam através da ligação aos receptores de estrogénios (ER), que existem em vários tecidos do corpo humano: útero, próstata, ovário, testículos, osso, mama, várias regiões do cérebro, tecido adiposo branco, fígado (α), e cólon, medula óssea, glândulas salivares, endotélio vascular (β). Pelas diferentes localizações deste receptor e, conseqüentemente, da acção dos estrogénios, poderão surgir efeitos indesejados (Stanczyk *et al.*, 2013) (Grossman e Nakajima, 2006) (Oesterheld *et al.*, 2008).

Progestativos

Devido a estes efeitos adversos, várias investigações levaram à introdução de progestativos com um maior carácter antigonadotrófico e/ou uma alteração da dosagem ao longo do ciclo terapêutico. Os progestativos de síntese utilizados na composição dos contraceptivos orais estroprogestativos são derivados da 19-nortestosterona ou da 17-hidroxiprogesterona, e são na sua maioria providos de uma acção androgénica também relacionada com efeitos secundários dos CO, tais como acne, pele oleosa e aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL). Sendo assim, a investigação farmacêutica focou-se em sintetizar progestativos menos androgénicos e mais específicos, e daqui surgiram as diferentes gerações (Tabela 1) (Serfaty, 2002).

Tabela 1 - Classificação dos diferentes progestativos de síntese utilizados em contracepção oral.

(adaptado de Serfaty, 2002)

Derivados da nortestosterona			Derivado da 17-hidroxiprogesterona
1ª geração	2ª geração	3ª geração	Acetato de ciproterona
Noretisterona	Norgestrel	Desogestrel	
Norgestrienona	Levonorgestrel (LNG)	Gestodeno	
Linestrenol		Norgestimato	

Os progestativos ligam-se aos receptores da progesterona (PR), mas também a outros receptores de esteróides. Estes existem no hipotálamo, hipófise, glândula mamária e útero. A acção dos vários progestativos, assim como os seus efeitos, é determinada pelo grau de afinidade para estes receptores, e para a SHBG (Chatterton, 2012) (Sitruk-Ware, 2004). Os mais recentes progestativos de síntese (4ª geração), entre os quais o acetato de ciproterona e o dienogest, foram sintetizados de modo a ter uma acção mais específica, pois ligam-se apenas aos PR. Deste modo, têm uma actividade anti-androgénea (↓ acne, ↓ hirsutismo), devido também à inibição competitiva do receptor de androgéneos (Sitruk-Ware e Nath, 2013).

Os progestativos sofrem efeito de 1ª passagem no fígado e, tal como o EE, são também metabolizados via CYP3A4. A sua biodisponibilidade é variável, sendo que os progestativos mais recentes (3ª geração e acetato de ciproterona) apresentam uma maior biodisponibilidade. O tempo de semi-vida dos progestativos está relacionado com o seu nível de retenção e armazenamento no tecido adiposo, sendo também bastante variável (ex.: $t_{1/2}$ LNG - 26h; $t_{1/2}$ acetato ciproterona - 48h) (Stanczyk *et al.*, 2013) (Sitruk-Ware, 2004).

Estudos sugerem que os CO são inibidores moderados das CYP1A2 e CYP2C19, e inibidores ligeiros das CYP2B6 e CYP3A4. Sendo assim, não só são afectados por outros agentes, como podem também afectar a *clearance* de outros fármacos e/ou substâncias (Oesterheld *et al.*, 2008).

Tipos de contraceção

O regime tradicional da contraceção oral é 21/7 (21 comprimidos, seguidos de um intervalo de 7 dias, com ou sem placebo). No entanto, as formulações existem em regimes diferentes: monofásicas, com comprimidos com a mesma dosagem de estrogénio e progestativos, tomados durante 21 dos 28 dias do ciclo, e multifásicas, com dois ou três tipos de comprimidos, entre os quais varia a dose de estrogénios e progestativos ao longo do ciclo, de modo a tentar diminuir os efeitos metabólicos e mimetizar o ciclo menstrual natural (Kiley e Hammond, 2007) (Oesterheld *et al.*, 2008).

Para além deste regime tradicional (21/7), existem também regimes de ciclo alargado: um regime contínuo de 28 comprimidos (mesma dosagem) sem intervalos, e um regime de 91 dias (84 dias com comprimidos com a mesma dosagem, seguidos de 7 dias de intervalo). Estes são regimes igualmente seguros e eficazes, e com as vantagens de provocarem menos cefaleias, dores menstruais, fadiga, inchaço e irritação genital do que os regimes tradicionais, para além de diminuir a frequência e fluxo das menstruações (Kiley e Hammond, 2007) (Burkmana *et al.*, 2010). Qualquer um destes três regimes diferentes é comercializado em Portugal (Pacheco *et al.*, 2011).

Contraceção de Emergência

Este tipo de contraceção deve ser utilizado apenas para prevenir gravidezes indesejadas em casos de “emergência”, ou seja, casos de relações sexuais desprotegidas ou em que haja falha do método contraceptivo habitualmente utilizado, sendo o único método preventivo da gravidez que pode ser utilizado após a relação sexual (Ordem dos Farmacêuticos, 2011).

Existem dois tipos de CE: com levonorgestrel (LNG) (1.5mg), que pode ser utilizada até 72h após relação sexual desprotegida ou falha contraceptiva, ou com acetato de ulipristal (30mg), que permite a sua utilização até 120h (5 dias) após relação sexual desprotegida ou falha contraceptiva, sendo que, em qualquer dos casos, a CE é tanto mais eficaz quanto mais rápida a toma após a relação sexual (Ordem dos Farmacêuticos, 2011). Qualquer um destes dois tipos de CE está comercializado em Portugal (Pacheco *et al.*, 2011).

A CE com LNG actua através da supressão do pico pré-ovulatório das gonadotrofinas e interferência com a ovulação. O acetato de uripristal, modulador selectivo dos receptores da progesterona (SPRM) tem uma actividade mais intensa a nível da inibição da ovulação. De realçar que, em qualquer situação, a CE não deverá servir como substituto de uma contracepção regular, e aqui entra também o papel do farmacêutico, importante no aconselhamento e orientação (Ordem dos Farmacêuticos, 2011).

Efeitos adversos

Dependendo também de factores pré-existentes, os CO poderão provocar efeitos indesejados que representam riscos para a saúde da mulher, principalmente a nível cardiovascular e carcinogénico.

Relativamente ao cancro da mama, existem vários estudos controversos sobre a influência ou não dos CO. De acordo com alguns estudos, mulheres com idade inferior a 35 anos e utilizadoras de CO apresentam um ligeiro aumento do risco de cancro da mama, risco este que deixa de ser observado em mulheres que descontinuem o uso de CO por 10 ou mais anos, não sendo, portanto, de grande significância este efeito dos CO (Burkmana *et al.*, 2010).

O maior risco do uso de CO detém-se a nível cardiovascular. Tanto o estrogénio como os progestativos presentes nos CO aumentam o risco de tromboembolismo venoso (TEV), pela activação da coagulação, alterações a nível da hemostase e processos fibrinolíticos, sendo que o diferente tipo de progestativo tem também influência no risco de TEV (Sitruk-Ware e Nath, 2013) (Pacheco *et al.*, 2011). Este risco é maior no primeiro ano de uso de CO, e com progestativos de 3ª geração (ex.: gestodeno) (Plu-Bureau *et al.*, 2013). No entanto, o risco de TEV nas utilizadoras de CO é ainda inferior ao risco de TEV associado à gravidez, indicando um risco significativo, mas relativamente pequeno (Tabela 2) (Kiley e Hammond, 2007).

Tabela 2 - Incidência de TEV em mulheres dos 15-44 anos, relacionada com o uso de CO*.

(adaptado de Kiley & Hammond, 2007)

Sem uso de contracepção	5-10
CO alta dosagem	24-50
CO baixa dosagem	12-20
CO 3ª geração	9-21
Gravidez	60-70

*incidência por 100.000 mulheres por ano

O uso de CO de baixa dosagem está associado a um ligeiro aumento do risco de enfarte do miocárdio (EM), risco este que está aumentado quando acompanhado de outros factores de risco, tais como hipertensão arterial, hipercolesterolemia e tabaco (Kiley e Hammond, 2007). No entanto, o tabaco, por si só, possui um risco maior de EM do que a utilização de CO (Pacheco *et al.*, 2011).

O acidente vascular cerebral (AVC), tal como o EM, é um fenómeno raro em mulheres saudáveis com menos de 35 anos. Estudos demonstraram uma correlação positiva, mesmo que praticamente insignificante, entre o uso de CO em mulheres saudáveis e episódios de AVC, principalmente relacionados com a dose de estrogénio presente na formulação. Ainda assim, há que considerar a relação risco-benefício, em relação a outros métodos, e o risco de uma gravidez não desejada (Kiley e Hammond, 2007).

Benefícios não contraceptivos

Apesar dos possíveis efeitos adversos, a CO provoca também vários efeitos benéficos que podem ser usados com fins terapêuticos. Em relação ao ciclo menstrual, a CO permite uma regularização, para além de uma diminuição do fluxo (e consequente diminuição do risco de anemia), redução da dismenorrea e síndrome pré-menstrual (Pacheco *et al.*, 2011).

Em relação ao cancro, várias evidências sugerem uma relação entre o uso de CO e a diminuição do risco de alguns tipos cancro. As utilizadoras de CO têm um risco diminuído em 40% de desenvolver cancro nos ovários, relativamente a mulheres que não usam CO, e após 10 anos de uso de CO, há uma redução geral até 80% do risco de

desenvolvimento de um carcinoma no ovário. Este efeito protector é ainda maior em mulheres de alto risco (nulíparas e/ou com histórico familiar). Também relativamente ao cancro do endométrio, o uso de CO está associado a uma diminuição de 50% do risco, efeito este que é tanto maior quanto maior a duração da toma, e que permanece durante cerca de 20 anos após descontinuação dos CO (Kiley e Hammond, 2007) (Pacheco *et al.*, 2011). O uso de CO está também associado a uma diminuição de 18% na incidência de cancro colo-rectal (Pacheco *et al.*, 2011).

No que diz respeito a outros tipos de patologias ginecológicas, os CO permitem também uma redução do risco de patologia benigna da mama, associado à duração de uso (até cerca de 47% em 7 anos), prevenção do desenvolvimento de doença inflamatória pélvica (DIP) / salpingite, endometriose e gravidez ectópica, redução da incidência e gravidade de fibromioma uterino. Está também comprovado o facto de os CO (devido ao estrogénio) poderem prevenir a osteoporose, através do aumento da densidade óssea mineral, também associado à duração de uso (Pacheco *et al.*, 2011) (Kiley e Hammond, 2007).

Na área da dermatologia, os CO reduzem a incidência e severidade da acne (alguns tipos específicos de CO são prescritos especificamente para esta indicação), e também o crescimento do pêlo (hirsutismo). Este efeito benéfico é mais acentuado pela anti-androgenicidade de alguns CO (Kiley e Hammond, 2007).

INTERACÇÕES

Mecanismos de interacção

A eficácia contraceptiva pode ser afectada por alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas dos CO, sendo vários os modos de interacção que podem ocorrer com a actividade farmacológica dos contraceptivos orais.

Interações farmacocinéticas podem ocorrer durante a absorção ou circulação entero-hepática, pela interferência com proteínas de ligação (distribuição), durante o metabolismo ou excreção, aumentando ou diminuindo a concentração plasmática dos CO e os seus efeitos. Sendo que a biodisponibilidade dos CO é o factor chave para a sua acção, tudo o que interfira com esta interfere, consequentemente, com a eficácia contraceptiva. Interações farmacodinâmicas ocorrem quando uma substância influencia a acção de outra por sinergismo ou antagonismo (Faculty of Sexual & Reproductive Health Care, 2011).

A absorção dos CO pode ser afectada indirectamente por fármacos ou substâncias que causem vómitos ou diarreia (substâncias que alterem o trânsito intestinal, por exemplo). Relativamente ao metabolismo, antes de entrarem na circulação sistémica, os CO sofrem efeito de 1ª passagem na mucosa intestinal e no fígado, principalmente pelas enzimas do citocromo P450. Fármacos ou substâncias que induzam esta superfamília de enzimas vão aumentar o metabolismo dos CO, reduzindo o seu efeito farmacológico (falha contraceptiva). Por outro lado, fármacos ou substâncias que inibam as enzimas do citocromo P450 diminuem o metabolismo dos CO, aumentando o seu efeito farmacológico (toxicidade/aumento dos efeitos adversos) (Faculty of Sexual & Reproductive Health Care, 2011) (Tabela 3).

Tabela 3 - Alguns inibidores e indutores das enzimas do citocromo P450.

Cit P450	Inibidores	Indutores
CYP 1A2	Cimetidina Fluoroquinolonas Fluvoxamina Ticlopidina	Tabaco Omeprazol Insulina
CYP 2C9	Fluconazol Amiodarona Isoniazida	Rifampicina Secobarbital
CYP 3A4	Anti-retrovirais Macrólidos Verapamil, Diltiazem <i>Sumo de toranja</i> Cimetidina	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Pioglitazona Rifampicina <i>Erva de S. João</i> (<i>Hipericão</i>)

TIPOS DE INTERACÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS

Hábitos e estilos de vida

Muitas condições e vícios, tal como a obesidade e o tabaco, são vistos como prejudiciais para a saúde pelos seus próprios efeitos secundários, e as consequências que estes acarretam. No entanto, apesar de muitas vezes este facto não ser analisado, estas situações vão elas próprias ser responsáveis por interferir com o efeito de fármacos que fazem parte da medicação habitual. Estas interações, não farmacológicas, podem provocar a diminuição ou mesmo a perda de eficácia destes fármacos, aumentar os seus efeitos adversos, ou actuar em sinergismo de modo a provocar mais efeitos adversos.

Há que ter em conta estes aspectos específicos de cada mulher, antes da administração de CO, de modo a averiguar o melhor método contraceptivo, ou, pelo menos, ter em conta quais os efeitos esperados destas interações, de modo a poder fazer uma associação entre estas e os sintomas que possam surgir. Neste caso, é necessário fazer as adaptações necessárias (ex.: cessação tabágica, exercício físico), e fornecer o aconselhamento mais adequado a cada caso.

Obesidade

A obesidade é definida, de acordo com a OMS, como acumulação de gordura corporal excessiva ou anormal, que apresenta um risco para a saúde e um índice de massa corporal (IMC) superior a 30kg/m^2 (OMS, 2013) (Tabela 4). Este é um problema de saúde pública que afecta um número crescente de mulheres em todo o mundo. Segundo estimativa da OMS, na Austrália, 20% das mulheres em idade reprodutiva são obesas, sendo que este número aumenta para mais de 24% no Reino Unido e mais de 30% nos EUA (Murthy, 2010). Em Portugal, de acordo com estatísticas da DGS, este número baixa para uma média de 10.7% (DGS, 2008).

Tabela 4 - Categorias de peso e obesidade.

(adaptado de Robinson e Burke, 2013)

Categoria	IMC (kg/m²)
Magreza	< 18.5
Normal	18.5 - 24.9
Excesso de peso	25 - 29.9
Obesidade:	≥ 30
- Classe 1	30 - 34.9
- Classe 2	35 - 39.9
- Classe 3	≥ 40

Sendo tanto a obesidade como uma gravidez não planeada duas das grandes “epidemias” mundiais, quando estes dois estados coincidem há um risco aumentado de morbilidade e mortalidade, e aqui surge, mais uma vez, a importância da contracepção (Shaw e Edelman, 2013).

No entanto, até recentemente, todos os estudos com contraceptivos orais excluía mulheres com peso mais de 30% acima do seu peso ideal, tornando escassa a informação disponível e ainda mais difícil o correcto aconselhamento sobre contracepção oral para estas mulheres (Murthy, 2010).

Mulheres obesas possuem alterações fisiológicas que incluem alterações nas enzimas hepáticas, aumento do débito cardíaco, entre outras alterações que podem afectar a farmacocinética dos fármacos, levando a uma possível alteração da eficácia dos mesmos (Robinson e Burke, 2013).

Mulheres obesas têm uma absorção aumentada a nível intestinal especialmente devido a uma maior perfusão intestinal (devido ao maior débito cardíaco). Para além disto, a obesidade pode alterar o volume de distribuição (Vd) dos fármacos, por alterações em proteínas plasmáticas que podem aumentar ou diminuir a percentagem de fármaco livre para exercer a acção farmacológica (Robinson e Burke, 2013). Mais especificamente em relação aos CO, foi observado um aumento do tempo de semi-vida do LNG para o dobro (e portanto, o dobro do tempo necessário para atingir o estado estacionário), colocando as mulheres obesas em maior risco de ovulação, e uma diminuição dos níveis hormonais (Shaw e Edelman, 2013) (Trussel *et al.* 2009).

Sendo a obesidade considerada um estado crónico inflamatório, leva a níveis elevados de citocinas, reguladoras da expressão da superfamília de enzimas CYP. Actualmente, ainda não há dados muito conclusivos sobre alterações das CYP em humanos. No entanto, estudos em ratinhos obesos demonstraram níveis elevados das CYP2B, CYP2E, CYP3A e CYP4A. O metabolismo farmacológico ocorre também em tecidos extra-hepáticos, e um estudo recente indica que o tecido adiposo branco é um desses tecidos. Deste modo, é possível que com o aumento do IMC exista um metabolismo acelerado dos fármacos, principalmente os lipofílicos (como é o caso dos CO) (Edelman *et al.*, 2010).

Quanto à eliminação, várias alterações morfológicas acompanham a obesidade, tais como aumento do tamanho do rim, taxa de filtração, secreção tubular e diminuição do pH da urina com o aumento do IMC. Tendo em conta que a quantidade de fármaco excretado na urina é determinada pelo seu estado iónico, o pH urinário alterado na obesidade pode influenciar o processo de reabsorção dos constituintes dos CO (Edelman *et al.*, 2010).

A obesidade, por si só, tem o dobro do risco de TEV relativamente a mulheres com um IMC normal. Adicionando o uso de CO, este risco é ainda mais aumentado, para além de outras comorbilidades presentes na obesidade (Shaw e Edelman, 2013) (Bayer, 2012) (Figura 2).

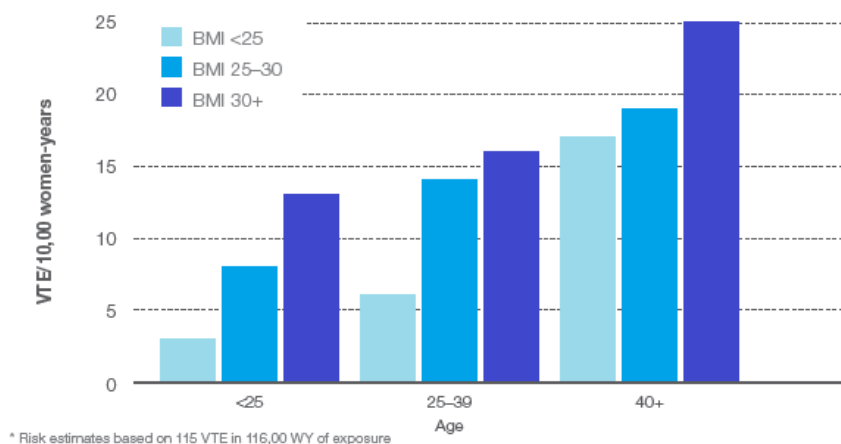


Figura 2 - Impacto da idade e IMC na incidência de TEV em utilizadoras de CO (adaptado de Bayer, 2012).

Apesar dos riscos e possíveis interações, em casos de obesidade a contracepção é bastante importante para prevenir gravidezes, já que mulheres obesas grávidas são de alto risco, e os CO, mesmo nestes casos, continuam a ser dos métodos mais eficazes. No entanto, um aconselhamento médico específico deve ser prestado em cada caso, de modo a escolher a combinação mais adequada às comorbilidades existentes numa mulher obesa. Tendo também em conta que a obesidade está a aumentar por todo o mundo, mais estudos serão necessários no futuro, para uma melhor compreensão da relação e possíveis interações entre a obesidade e os CO (Shaw e Edelman, 2013).

Tabaco

Várias interações com o fumo do tabaco foram já identificadas. Encontrados no fumo do tabaco, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) são potentes carcinogénicos. Para além disto, são também indutores de algumas isoenzimas do citocromo P450 (Kroon, 2007).

Foi demonstrado que o tabaco está associado a vários efeitos anti-estrogénicos, tais como infertilidade, menopausa precoce, osteoporose e distúrbios menstruais (Waylen *et al.*, 2010) (Rosenberg *et al.*, 1996). Hemorragias, ou *spotting* durante o uso de CO são mais comuns em mulheres fumadoras (Figura 3), sendo que este fenómeno ocorre nos seis ciclos seguintes ao início do CO, com um número evidentemente mais elevado de distúrbios no primeiro ciclo. Este efeito adverso poderá levar muitas mulheres a descontinuar precocemente o uso de CO, correndo um risco maior de gravidez não desejada, risco este que pode ser comparável a uma falha do método contraceptivo (Westhoff *et al.*, 2009) (Rosenberg *et al.*, 1996) (Serfaty, 2002).

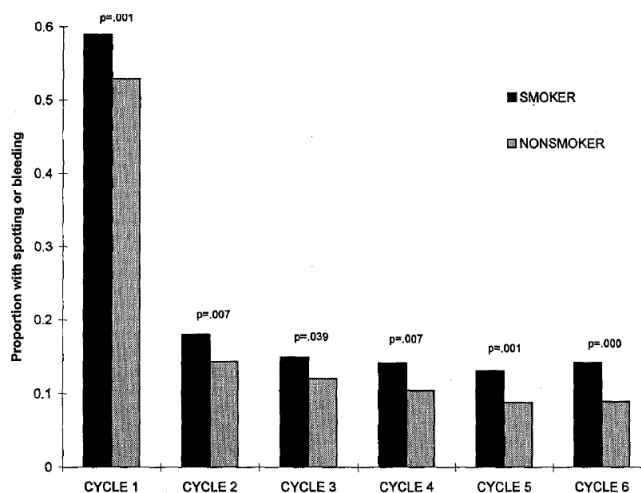


Figura 3 - Proporção de utilizadoras de CO com hemorragias ou *spotting* de acordo com o tabagismo (Rosenberg *et al.*, 1996).

Relativamente à influência do tabaco na eficácia dos CO, existe ainda alguma controvérsia. Alguns estudos afirmam que o tabaco não diminui de nenhuma maneira a eficácia dos CO (Kroon, 2007). No entanto, muitos outros estudos sugerem o oposto. De acordo com Mueck e Seeger (2005), o tabaco tem efeitos complexos no metabolismo dos estrogénios endógenos, por aumentar a sua *clearance* hepática (metabolismo acelerado), e, consequentemente, a sua eliminação. Este factor deve-se à diminuição da actividade das aromatasas nas células da granulosa (que rodeiam os folículos no ovário), diminuindo a conversão de androgénios em estrogénios e alterando o perfil hormonal das fumadoras. Outros mecanismos provocados pelo tabaco, como alteração da capacidade da SHBH, na função supra-renal e na *clearance* renal influenciam também o metabolismo dos estrogénios. Já que o EE presente na maioria dos CO é metabolizado de modo semelhante ao estrogénio endógeno, pode concluir-se que estes terão a sua eficácia alterada pelo tabaco, sendo que a dose de nicotina, idade da fumadora e anos de tabaco são variáveis importantes para estes efeitos (Mueck e Seeger, 2005) (Grossman e Nakajima, 2006). Sendo o tabaco um indutor das CYP 1A1 e CYP1A2, vai, deste modo, provocar um aumento do metabolismo dos estrogénios, podendo aumentar a formação de metabolitos carcinogénicos (catecolestrogénios) que, para além dos efeitos prejudiciais à saúde, são menos eficazes em ligar-se aos ER (Grossman e Nakajima, 2006).

No entanto, a principal interacção do tabaco com os CO é farmacodinâmica. Como referido anteriormente, o uso de CO aumenta o risco de efeitos cardiovasculares,

principalmente o tromboembolismo venoso. Adicionando o fumo do tabaco (activo ou passivo), existe um sinergismo e este risco é ainda mais aumentado, principalmente em mulheres fumadoras mais velhas. Para utilizadoras de CO de baixa-dosagem (20-50 µg de estrogénios), o risco de morte por doença cardiovascular em não-fumadoras entre os 15-34 anos é de 0.65 por 100 000 e de 6.21 por 100 000 entre os 35-44 anos. Este risco aumenta significativamente em mulheres fumadoras: 3.3 por 100 000 mulheres entre 15-34 e 29.4 por 100 000 mulheres entre 35-44 anos (Kroon, 2007). Relativamente às mulheres utilizadoras de CO não-fumadoras, as fumadoras apresentam uma diminuição da prostaglandina I₂, que se reflecte numa maior tendência de agregação plaquetária e, portanto, um maior risco de tromboembolismo (Roy, 1999).

Apesar de toda a informação disponível sobre a interacção e efeitos adversos combinados de tabagismo e CO, actualmente ainda muitas mulheres fumadoras continuam a utilizar CO. De acordo com um estudo americano, cerca de 27% das mulheres nos EUA usam CO e são fumadoras, sendo que este número é maior nas idades compreendidas entre os 18 e os 24 anos (cerca de 46%) (McClave *et al.*, 2010). Em Portugal, de acordo com dados do Inquérito Nacional de Saúde (2009), 10.8% das mulheres são fumadoras (INS 2005/2006, 2009).

Álcool

A ingestão de álcool está relacionada com alterações nos níveis hormonais em mulheres de idade reprodutiva. Há um aumento dos níveis de estradiol (E2, endógeno), principalmente em mulheres utilizadoras de CO, e uma diminuição dos níveis de progesterona (Sarkola *et al.*, 1999) (Sarkola *et al.*, 2001). No entanto, relativamente ao componente estrogénico presente nos CO, o EE, não foram observados efeitos significantes após ingestão aguda e crónica de álcool. O metabolismo do EE difere do metabolismo do E2 devido à presença de um grupo 17 α etinil no EE, conferindo protecção ao grupo hidroxilo (17 β hidroxilo) e inibindo a sua oxidação (Sarkola *et al.*, 2001).

Foi também observada em vários estudos uma associação directa entre o consumo de álcool em utilizadoras de CO e o desenvolvimento de cancro da mama. Sabe-se que os CO aumentam a proliferação celular na mama, tanto por exposição a estrogénios sintéticos, como por diminuição dos ER (inibidores biológicos da

proliferação celular). Por outro lado, o álcool provoca um aumento dos níveis séricos de estrogénios, provavelmente por aromatização da testosterona a estradiol. Para além disto, o etanol estimula a actividade transcripcional do ER α ligado. Sendo assim, é possível que o consumo de álcool, ao aumentar os níveis séricos dos estrogénios, compense a diminuição do estrogénio endógeno (E2) causado pelos CO. O risco de cancro da mama está aumentado em utilizadoras de CO durante um período de 10 ou mais anos e que consomem pelo menos 10 g/dia de álcool, comparativamente com mulheres que não bebem nem usam CO. Mesmo um baixo consumo de álcool aumenta significativamente o risco de cancro da mama em utilizadoras de CO, que está directamente relacionado com a duração do uso de CO, sugerindo uma interacção negativa entre o consumo de álcool e a duração de uso de CO. No entanto, qualquer um destes factores isolado está relacionado com o aumento do risco do cancro da mama, pelo que a sua interacção não é ainda completamente conhecida (Dumeaux *et al.*, 2004).

Exercício físico

Em relação à interacção entre os CO e o exercício físico, existe uma falta de consenso geral entre os vários estudos realizados até à data. Vários diferentes ensaios foram realizados, com uma grande diversidade de formulações dos CO, tipo de exercício estudado e nível de treino das participantes, levando a resultados bastante variados.

De acordo com Godslan (1996), o exercício aeróbico foi associado com níveis diminuídos de triglicéridos em utilizadoras de CO monofásicos e trifásicos que continham LNG, efeito este que não foi observado em não utilizadoras. Também uma diminuição da resposta insulínica foi observada nas utilizadoras de CO, o que se revelou suficiente para normalizar as elevadas concentrações insulínicas observadas neste grupo (Godslan, 1996).

Segundo um estudo de Redman *et al* (2005), os progestativos presentes nos CO são responsáveis por um efeito significativo na capacidade aeróbia máxima, como aumento do tempo até exaustão e aumento do trabalho total realizado. O consumo de oxigénio (VO₂) é aumentado em 30% em relação ao valor esperado para a mesma gama de mulheres sedentárias não utilizadoras de CO. Foi observado um maior aumento do valor do VO₂ numa formulação com uma maior concentração de progestativo (indicando que este é um efeito progestagénico). Este efeito no VO₂ deve-se,

provavelmente, ao aumento do volume sistólico provocado pelos progestativos. Outra observação interessante foi a alteração do substrato energético durante o exercício em utilizadoras de CO. Mesmo no pico do exercício físico, o substrato utilizado no metabolismo foram os lípidos, e não os hidratos de carbono. Apesar dos resultados apontarem para um efeito progestagénico, dado que a dose de estrogénio foi constante, uma interacção entre as duas hormonas não pode ser excluída (Redman *et al.*, 2005).

No entanto, de acordo com outros estudos, o uso de CO provoca uma diminuição do VO_2 e, conseqüentemente, da *performance* física (capacidade aeróbica) durante o exercício. Segundo Casazza *et al* (2002), o uso de CO de baixa dosagem provoca, para além de um aumento de peso e de massa gorda, uma diminuição de 11% no VO_2 em mulheres com um treino moderado (CO trifásico), e de 7% em atletas de alta competição (CO monofásico). Tendo em conta que as concentrações de progesterona e estrogénios são elevadas e constantes durante a gravidez e com hormonas ovarianas exógenas, os autores sugerem que este efeito possa ser causado por uma diminuição da actividade do sistema nervoso simpático e uma redução das catecolaminas plasmáticas, como um mecanismo protector para manter o fluxo sanguíneo para o útero, prevenindo uma hipoglicémia materna e contracções uterinas (Casazza *et al.*, 2002). Uma diminuição de 4.7% do VO_2 no uso de CO trifásicos em mulheres altamente treinadas foi também observada noutro estudo, em comparação com um grupo placebo (que teve um aumento de 1.5% no VO_2) (Lebrun *et al.*, 2003). Não se pode também ignorar o facto de que um aumento de peso e massa gorda, provocado pelos CO, pode levar a efeitos prejudiciais a uma performance atlética, principalmente em desportos de alta competição (Rickenlund, *et al.*, 2004).

Cafeína

O café é a segunda bebida mais consumida em todo o mundo, logo depois da água, e a sua planta é produzida em mais de 70 países. É principalmente consumido pelos seus efeitos estimulantes, mas o seu consumo tem também vários outros efeitos para a saúde. Com componentes antioxidantes (ácido clorogénico e hidroxihidroquinonas) que conduzem a benefícios importantes, o café está associado a uma diminuição das manifestações de doenças crónicas como a doença de Parkinson, diabetes mellitus e várias linhagens de cancro (Butt e Sultan, 2011).

Um dos exemplos é o resultado de vários estudos de que o café está associado a uma diminuição da incidência de cancro do ovário. No entanto, esta associação não é tão significativa no caso de mulheres utilizadoras de CO. Este facto poderá estar relacionado com uma possível interferência dos CO no metabolismo da cafeína. No entanto, esta é uma interacção que necessita ainda de estudos posteriores mais concretos, de modo a avaliar a influência dos CO na acção da cafeína (Tworoger *et al.*, 2008).

Uma interacção já estudada é o efeito provocado pelos CO na *clearance* da cafeína. A cafeína tem um conhecido efeito calciúrico, podendo afectar a densidade óssea e aumentar o risco de fracturas. Com o uso de CO, o efeito na excreção urinária de cálcio e outros minerais é atenuado cerca de 10 vezes, apesar do efeito diurético da cafeína se manter. Estudos em mulheres demonstraram que são os estrogénios exógenos (e não os progestativos) constituintes dos CO que provocam a redução da *clearance* da cafeína, podendo alterar o seu metabolismo. Sendo que os CO (mais especificamente, os estrogénios) são inibidores da CYP1A2, e sendo esta uma enzima chave no metabolismo da cafeína, os CO vão provocar um abrandamento do metabolismo da cafeína, levando à redução da sua *clearance*. Este efeito é principalmente relevante e vantajoso para mulheres com uma baixa ingestão de cálcio e que necessitem de preservar minerais essenciais para a densidade óssea (Ribeiro-Alves *et al.*, 2003) (Oosterheld *et al.*, 2008).

Suplementos alimentares

Cada vez mais as plantas medicinais são administradas em combinação com fármacos (com a errada noção de que são produtos seguros), aumentando potenciais interacções (farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas) planta-fármaco que se podem revelar significativas e com consequências clínicas sérias. Podem ocorrer tanto efeitos terapêuticos sinérgicos, que provocam toxicidade e complicam a dosagem de certas medicações, como efeitos antagonistas, que resultam numa eficácia reduzida e falha terapêutica (Hu *et al.*, 2005).

Também alguns multivitamínicos, e outro tipo de suplementos alimentares, poderão conter componentes passíveis de provocar uma interacção não farmacológica

com alguma medicação em uso, provocando efeitos adversos que podem ou não ser graves para a saúde (Greenway *et al.*, 2011).

No entanto, hoje em dia até na internet estes produtos podem ser adquiridos, sendo que a pesquisa por tópicos de saúde é a terceira actividade *online* mais popular, depois do correio electrónico e compras. Contudo, nem sempre esta informação é a mais correcta e completa, podendo levar a uma falta de compreensão por parte dos utilizadores de que aqueles produtos, chamados de “naturais” e supostamente seguros, poderão ter efeitos adversos e provocar interacções com a sua medicação habitual (Thakor *et al.*, 2011).

Com a disponibilidade que estes produtos têm actualmente, são várias as plantas medicinais, vitaminas e minerais, e há múltiplas possibilidades de interacção com um fármaco. Assim, deve haver um esforço, não só em compreender os efeitos benéficos deste tipo de produtos e promover o seu uso seguro, mas em investigar o seu uso apropriado em conjunto com outros fármacos, tentando compreender e prever como uns interagem com outros (Obodozie, 2012).

Erva de S. João (Hipericão)

Hypericum perforatum é das plantas medicinais (Figura 4) mais comuns, usada no tratamento da depressão leve a moderada, que demonstrou ser tão eficaz como antidepressivos sintéticos em tratamentos de curto prazo (Borrelli & Izzo, 2009). O hipericão possui na sua constituição química uma complexa mistura de vários constituintes, incluindo flavonóides, taninos, naftodiantronas (hipericina, pseudihypericina), floroglucinóis (hyperforina), saponinas, entre outros (Cordeiro e Chung M C, 2005) (Hu *et al.*, 2005).



Figura 4 - Planta do hipericão.

(http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c4/Saint_johns_wart_flowers.jpg)

Pensa-se que a hiperforina seja o principal constituinte responsável pela actividade antidepressiva, ao inibir a recaptção de alguns neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato e ácido gama-aminobutírico. Foi demonstrado que o hipericão (mais especificamente, a hiperforina) pode modular a actividade do citocromo P450, por ser um potente ligando do receptor nuclear que regula a expressão da CYP3A4. Vários estudos demonstraram que o hipericão é um indutor da actividade das CYP3A4, CYP2E1 e CYP2C19, sendo que o seu principal local de acção é no intestino. Alguns autores sugerem ainda que este possa induzir a actividade da CYP1A2 apenas em mulheres (Borrelli e Izzo, 2009) (Cordeiro e Chung M C, 2005) (Izzo e Ernst, 2009).

Foi também revelada a actividade indutora do hipericão sobre a glicoproteína P em células intestinais, provocando uma diminuição dos níveis séricos dos seus substratos. A glicoproteína P é um transportador transmembranar com um papel activo na absorção e eliminação farmacológicas (Borrelli e Izzo, 2009). Está envolvida no transporte activo de fármacos de volta para o lúmen intestinal, após absorção passiva destes, permitindo à CYP3A o acesso à molécula farmacológica constantemente. Deste modo, a circulação da glicoproteína P, juntamente com o metabolismo mediado pelas CYP3A, vão reduzir a biodisponibilidade oral dos fármacos, através do controlo da concentração de moléculas que entram na circulação sistémica (Zhou, 2008).

O efeito do hipericão sobre as enzimas do citocromo P450 e a glicoproteína P é observado geralmente após um tratamento longo (pelo menos dez dias), sendo que os níveis de actividade voltam aos valores regulares cerca de uma semana após cessação do hipericão. Foi demonstrado que a magnitude das interações do hipericão está dependente do teor de hiperforina, já que extractos com baixo teor de hiperforina tiveram um efeito fraco ou nulo em fármacos cujo metabolismo está relacionado com as CYP e a glicoproteína P (Borrelli e Izzo, 2009) (Izzo e Ernst, 2009).

O hipericão, ou erva de S. João, demonstrou estar envolvido na interacção com uma série de fármacos, entre os quais os CO. Foi observado um aumento da *clearance* do EE, assim como de outros componentes de CO (noretindrona e ceto-desogestrel), levando a uma diminuição dos níveis plasmáticos destes (Borrelli e Izzo, 2009) (Izzo e Ernst, 2009). Sendo o hipericão um potente indutor da CYP3A4, vai interagir com os CO (metabolizados por esta via), principalmente quando a dosagem destes é diminuída

para evitar os efeitos adversos (Hu *et al.*, 2005). Vários casos de hemorragias intermenstruais foram reportados em mulheres utilizadoras de CO após administração conjunta de hipericão, mesmo que só durante uma semana. Este efeito é consequência dos baixos níveis em circulação de CO por interacção com o hipericão, sendo que a sua descontinuação leva ao desaparecimento destes sintomas. Mais importante ainda foram os casos reportados de gravidezes não planeadas em mulheres utilizadoras de CO que tomaram hipericão, revelando uma falha contraceptiva grave (Borrelli e Izzo, 2009) (Izzo e Ernst, 2009) (Hu *et al.*, 2005).

No entanto, sendo que as interacções com o hipericão estão relacionadas com o teor de hiperforina, pode haver uma outra perspectiva em relação a estes efeitos, se for feita uma diferenciação entre formulações de hipericão consoante o seu teor em hiperforina. Deste modo, outros estudos foram realizados, investigando os efeitos nos CO de um extracto específico do hipericão (Ze 117), que contém apenas 0.2% (menos de 1mg) de hiperforina. Os resultados revelaram que o extracto Ze 117 não provocou hemorragias intermenstruais nem interagiu com o CO, não provocando qualquer alteração na sua farmacocinética. A diferença para os outros estudos é o teor em hiperforina (que nestes é de cerca de 20-35 mg), demonstrando que o consumo de formulações de hipericão com um teor reduzido de hiperforina terá uma menor probabilidade de interagir com fármacos, diminuindo o sério risco de interacção planta-fármaco (Will-Sahab *et al.*, 2009) (Hu *et al.*, 2005).

Actualmente, o hipericão está disponível também para venda *online*. Devido às suas características, seria importante os consumidores estarem informados acerca dos riscos de interacção com fármacos. No entanto, de acordo com Thakor *et al* (2011), a informação apresentada nos *websites* é pobre, não permitindo tirar quaisquer conclusões quanto a este risco nem tomar uma decisão informada e segura quanto à escolha deste tratamento (Thakor *et al.*, 2011).

Em Portugal, o hipericão está disponível na forma de chá ou cápsulas. As cápsulas têm uma dosagem de 185 mg, com uma posologia recomendada de 555 mg diários (Arkocápsulas, 2011) (Figura 5).



Figura 5 - Produtos com hipericão disponíveis em Portugal.

(http://www.arkocapsulas.pt/detalhe_produto.php?id=38 e

http://farmaciardrodriguesrocha.com/online/product_info.php/manufacturers_id/41/products_id/337)

Toranja

A toranja (*Citrus paradisi*), maioritariamente consumida sob a forma de sumo, é reconhecida como alimentação saudável, por conter constituintes que reduzem a formação de placas ateroscleróticas e também por inibir a proliferação de células cancerígenas (Muntingh, 2011) (Figura 6).



Figura 6 - Toranja - planta e sumo.

(<http://www.producepedia.com/sites/producepedia.com/files/styles/large/public/produce/media/grapefruit%20tree.jpg?itok=XbwKpxIn> e <http://www.theskinnyonlowcal.org/wp-content/uploads/2012/11/grapefruit17.jpg>)

No entanto, foi descoberto que o sumo de toranja pode aumentar a biodisponibilidade oral de alguns fármacos, principalmente daqueles com biodisponibilidade baixa e variável. O seu maior efeito parece ser na redução do metabolismo de 1ª passagem, através da inibição da actividade da CYP3A4 na parede intestinal, mas não da CYP3A4 hepática (pensa-se que os componentes activos não

cheguem ao fígado em concentrações suficientes para afectar a actividade enzimática). Para além disto, actua também como co-inibidor da glicoproteína P (Muntingh, 2011). O efeito do sumo de toranja mantém-se até pelo menos 24 horas após a ingestão, e foram observados efeitos cumulativos com o tempo (Saito *et al.*, 2005). Vários elementos constituintes estão presentes na toranja, como, por exemplo, os flavonóides. No entanto, os componentes responsáveis por esta interacção são as furanocumarinas, como a bergamotina e a 6',7'- dihidroxibergamotina (DHB), sendo esta última a mais apontada como responsável por interacções (Figura 7).

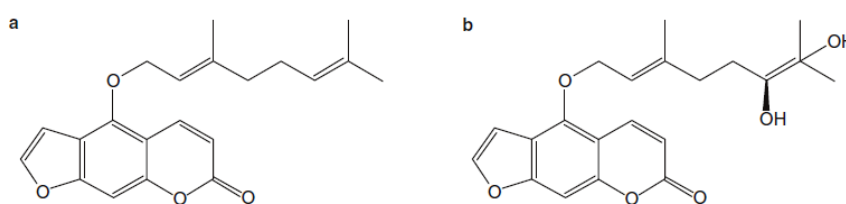


Figura 7 - Estruturas químicas da bergamotina (a) e DHB (b).

No entanto, após estudos com bergamotina sintética isolada, e seus derivados isolados, observa-se que o efeito provocado pelas furanocumarinas isoladas não é tão extenso, concluindo que o mecanismo de interacção provavelmente inclui outras furanocumarinas e/ou está dependente do efeito combinado de várias furanocumarinas que contribuem para a inibição da CYP3A4 (Muntingh, 2011) (Saito *et al.*, 2005).

No que diz respeito aos CO, por actuar na inibição da CYP3A4, o sumo de toranja provoca um aumento das concentrações séricas do EE (por diminuição do seu metabolismo) (Huang *et al.*, 2004). Esta interacção está bastante dependente da inter-variabilidade entre indivíduos relativamente aos níveis de CYP3A4 intestinal. Consequentemente, a sua relevância clínica não é ainda totalmente conhecida (Muntingh, 2011). No entanto, sabe-se que este aumento nas concentrações plasmáticas leva a hemorragias intermenstruais, náuseas e vómitos (Huang *et al.*, 2004) (Greenway *et al.*, 2011). Para além disto, este aumento poderá levar a uma exacerbação dos efeitos adversos dos CO.

Para além do sumo, também alguns suplementos vitamínicos poderão conter bioflavonóides cítricos, dos quais fazem parte nutrientes da toranja. Nos EUA, após introdução de um multivitamínico com o objectivo de perda de peso, várias mulheres

(as maiores clientes deste tipo de produto) apresentaram queixas de náuseas e vômitos, entre outras. Após estudo do caso, chegou-se à conclusão de que eram os constituintes cítricos (dos quais fazia parte toranja) do suplemento alimentar os responsáveis por estes efeitos adversos, por causarem uma interação com os estrogénios, aumentando a sua concentração e causando os efeitos adversos reportados (Greenway *et al.*, 2011).

No futuro, com mais estudos sobre o tema, seria de grande relevância o uso controlado das furanocumarinas do sumo de toranja como aditivos a determinados medicamentos para melhorar a sua biodisponibilidade oral e, deste modo, o seu aproveitamento (Muntingh, 2011).

Vitaminas e minerais

As vitaminas B6, B12 e o ácido fólico (vitamina B9) são de grande importância na síntese do ADN, especialmente durante a infância, adolescência e idade reprodutiva da mulher. Estas três vitaminas estão implicadas na regulação do metabolismo do aminoácido homocisteína (implicado no risco de trombozes), e podem ser obtidas através da alimentação (carne, leite, vegetais, ovos), ou através de suplementos vitamínicos (McArthur *et al.*, 2013) (Lussana *et al.*, 2003). Foi observado que os valores de homocisteína estão baixos durante a fase lútea do ciclo menstrual (na qual os níveis de hormonas esteróides são elevados), e altos durante a fase folicular (na qual os níveis de hormonas esteróides diminuem). Estes dados sugerem que as hormonas esteróides afectam o metabolismo da homocisteína, levando à hipótese de que os contraceptivos orais possam estar relacionados com deficiências neste metabolismo (Lussana *et al.*, 2003).

De facto, vários estudos observaram baixas concentrações destas vitaminas (principalmente vitamina B12) em utilizadoras de CO, independentemente da dieta. Análises destes estudos levam à conclusão de que esta diminuição dos níveis esteja relacionada com o EE. Em mulheres utilizadoras de terapia hormonal de substituição (com estradiol ou conjugados estrogénicos, mas os mesmos progestativos dos CO) as concentrações de vitamina B12 encontram-se inalteradas (a única diferença para os CO é que nestes o componente estrogénico é o EE). Foram também estudados CO com diferentes progestativos, e não houve qualquer alteração nas concentrações vitamínicas de acordo com os diferentes progestativos. Para além disto, níveis reduzidos de vitamina B12 foram também encontrados em homens tratados para o cancro da próstata

com doses altas de estrogénios. Tudo isto vem confirmar que será o componente estrogénico (EE) e não os progestativos o responsável pela diminuição dos níveis de vitaminas nas mulheres utilizadoras de CO (Sütterlin *et al.*, 2003) (McArthur *et al.*, 2013) (Lussana *et al.*, 2003).

O mecanismo pelo qual os CO provocam uma redução dos níveis séricos de vitamina B12 não é ainda totalmente compreendido. Os níveis reduzidos de vitamina B12 não têm qualquer significado clínico nestas mulheres, já que nenhuma apresentava sintomas de uma deficiência desta vitamina, e tanto a absorção como a excreção desta são normais. Sendo assim, uma possível explicação está relacionada com um nível baixo de proteínas de ligação à vitamina B12 circulantes, provocando uma redistribuição, e não uma diminuição, da vitamina (Lussana *et al.*, 2003) (McArthur *et al.*, 2013) (Berenson e Rahman, 2012).

Estes níveis de vitamina B12, apesar de reduzidos, continuam dentro do intervalo normal de valores de referência, pelo que não se justifica um controlo regular dos níveis de vitamina B12 em utilizadoras de CO (Berenson e Rahman, 2012).

Baixos níveis de vitamina B6 estão altamente associados a um maior risco de tromboembolismo, tanto venoso como arterial. A diminuição dos valores desta vitamina observados em utilizadoras de CO poderá então estar relacionada com um dos principais (e mais graves) efeitos adversos provocados por este tipo de contraceptivo. Deste modo, será relevante uma suplementação nestas mulheres, de modo a não só corrigir esta deficiência, como também para tentar diminuir este efeito secundário (Lussana *et al.*, 2003) (Palmary *et al.*, 2013).

Relativamente ao ácido fólico, apesar de alguns estudos com resultados opostos, a maioria observou uma diminuição nos níveis séricos de folato em utilizadoras de CO, com uma relação directa com o tempo de uso, sendo que os níveis séricos retornaram aos normais 3 meses após descontinuação do OC (Lussana *et al.*, 2003) (Palmary *et al.*, 2013). Entre os mecanismos possíveis para este efeito, pensa-se que este fármaco possa causar uma diminuição da absorção do ácido fólico, aumento da excreção urinária de folatos e aumento do seu metabolismo através da indução de enzimas microssomais que necessitem de ácido fólico. Mais uma vez, esta diminuição, por si só, provavelmente não é suficiente para causar sintomas mais sérios (como, por exemplo, anemia) em mulheres que tenham uma alimentação variada e que tenham uma absorção normal de ácido fólico. No entanto, sendo que os níveis desta vitamina só voltam ao normal 3 meses após descontinuação, para mulheres que estejam a pensar engravidar logo após

parar de usar o CO, será importante uma suplementação com ácido fólico, de modo a prevenir defeitos do tubo neural do feto (Palmerly *et al.*, 2013).

Estudos da relação entre CO e a vitamina B2 (riboflavina) são também comuns. Foi observada uma deficiência de riboflavina em mulheres de idade reprodutiva, e o uso de CO agrava ainda mais esta situação. Suplementos vitamínicos provocam melhorias significativas na deficiência desta vitamina, pelo que seria importante o seu uso em mulheres utilizadoras de CO, principalmente em situações em que nem sempre a alimentação é a ideal. Para além disto, foi observado que a suplementação com vitamina B2 em pacientes que sofrem de enxaquecas está associada a uma redução significativa da frequência, intensidade e duração das cefaleias. Sendo que as cefaleias são um efeito adverso bastante comum dos CO, a suplementação de riboflavina nestas mulheres iria ser benéfica não só na deficiência da vitamina, como em relação a este aspecto (Palmerly *et al.*, 2013).

De acordo com Palmerly *et al* (2013), os níveis de vitamina C nas plaquetas e leucócitos são diminuídos em utilizadoras de CO. Pensa-se que seja o componente estrogénico que provoca esta interação, através do aumento do metabolismo da vitamina C, e uma alteração na sua distribuição (Palmerly *et al.*, 2013).

A vitamina E, para além de antioxidante, aumenta a actividade da fosfolipase A2 e ciclooxigenase, enzimas envolvidas na cascata do ácido araquidónico, e vai provocar o aumento de prostaciclina, um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária. Estudos demonstraram que a administração de CO diminui significativamente os níveis de tocoferol, e que esta administração está relacionada com um aumento da coagulação por parte das plaquetas. Após administração de vitamina E, foi observada uma diminuição marcada da actividade plaquetária. De acordo com estes resultados, a hiperactividade plaquetária observada em utilizadoras de CO pode estar de algum modo dependente de um nível reduzido de tocoferol, que pode ser resolvido pela administração de um suplemento com vitamina E. Assim, pode também ser possível que alguns efeitos adversos cardiovasculares dos CO estejam associados com uma alteração dos valores de vitamina E. No entanto, este é um assunto que necessita de estudos adicionais (Palmerly *et al.*, 2013).

Vários minerais, importantes para a homeostase do organismo, estão também alterados devido ao uso de CO (Tabela 5).

Um deles é o zinco, cujos níveis séricos estão significativamente reduzidos em mulheres utilizadoras de CO, comparativamente a não utilizadoras. Esta diminuição

pode ocorrer por alterações na absorção ou excreção do zinco, e também porque ocorre uma redistribuição do zinco: diminuição do *turnover* do zinco de alguns tecidos e aumento do nível tecidual. Baixos níveis de zinco estão associados a um aumento da agregação plaquetária e a uma diminuição da libertação de serotonina, sendo que os seus níveis adequados são importantes para a imunidade (Fallah *et al.*, 2009) (Palmerly *et al.*, 2013) (Akinloye *et al.*, 2011).

Também o selénio vê os seus níveis alterados em utilizadoras de CO, pois estes interferem com a sua absorção, diminuindo o nível sérico. Uma vez que o selénio é um importante antioxidante, a sua redução pode aumentar o risco de doença cardiovascular e de cancro (Palmerly *et al.*, 2013).

O magnésio, essencial nos sistemas biológicos, também sofre uma redução da concentração sérica durante o uso de CO, que podem actuar na absorção, distribuição ou metabolismo deste elemento. Quando ocorre uma deficiência de magnésio, há uma alteração do rácio cálcio/magnésio que pode afectar a coagulação do sangue, sendo esta uma das razões pelo aumentado risco de trombose durante a utilização de CO (Akinloye *et al.*, 2011) (Palmerly *et al.*, 2013).

Em contraste com estas reduções, os CO também provocam o aumento dos níveis séricos de alguns elementos. O ferro revela uma subida dos seus níveis em mulheres utilizadoras de CO, que pode estar associada ao facto da diminuição do fluxo menstrual nestas (Akinloye *et al.*, 2011). O cobre apresenta também níveis aumentados pelos CO, que retornam aos níveis iniciais após descontinuação. No entanto, um excesso de cobre sérico pode levar a efeitos adversos no fígado que podem provocar a doença de Wilson. O cobre livre liga-se à ceruloplasmina, uma glicoproteína de transporte, e é pela diminuição desta no sangue que se confirmam os níveis aumentados de cobre. Os CO provocam de algum modo a saturação da ceruloplasmina. Foi também observado um aumento dos níveis séricos de cálcio com o uso de CO, frequentemente associado a uma absorção aumentada deste elemento. Sendo que o cálcio e o fósforo se movem em direcções opostas, este aumento do cálcio vai provocar uma diminuição dos níveis de fósforo, também verificada em mulheres utilizadoras de CO (Akinloye *et al.*, 2011).

Tabela 5 - Média e desvio padrão (DP) de oligoelementos em utilizadoras de CO e um grupo controlo.

(adaptado de Akinloye *et al.*, 2011)

Parâmetro	Uso de CO n = 50 média ± DP	Controlo n = 50 média ± DP
Zinco (mg/dL)	0.59 ± 0.14	1.00 ± 0.15
Cobre (mg/dL)	1.58 ± 0.14	0.98 ± 0.16
Ferro (µg/L)	109.9 ± 1.3	89.8 ± 2.8
Selénio (µg/L)	69.3 ± 3.3	89.7 ± 2.9
Magnésio (µg/L)	1.60 ± 0.23	2.05 ± 0.27
Cálcio (mg/dL)	2.80 ± 0.31	2.10 ± 0.28
Fósforo (mg/dL)	2.18 ± 0.26	3.31 ± 0.23

ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

Do ponto de vista da saúde pública, as farmácias são locais de grande importância para a procura de informação e possível porta de entrada de pacientes no sistema de saúde. Os farmacêuticos são os profissionais de saúde mais acessíveis à população em geral, membros importantes e essenciais de uma equipa de cuidados de saúde primários, com a responsabilidade de responder a dúvidas sobre medicação, pelo que o aconselhamento farmacêutico é das actividades mais importantes entre muitas dos profissionais de saúde (Silva *et al.*, 2008) (Brown *et al.*, 2012).

Uma má relação entre o paciente e o provedor de cuidados de saúde é uma das principais causas para a falta de adesão aos regimes terapêuticos (OMS, 2003). O aconselhamento farmacêutico deve ser um processo comunicativo bidireccional, em que os participantes são convidados a interagir com respostas e procura de mais informação se assim o entenderem, gerando uma relação de confiança. A informação a prestar deve ser detalhada e adaptada às necessidades individuais de cada paciente, de modo a orientá-lo a gerir o seu estado de saúde e a medicação prescrita (Wuliji e Airaksinen, 2005). Durante o aconselhamento, o paciente deve receber informações objectivas sobre dose, duração do tratamento, forma de administração, possíveis reacções adversas e contra-indicações dos medicamentos, assim como os benefícios do seu uso e os riscos da sua não utilização (Silva *et al.*, 2008).

Relativamente à contracepção oral, muitas vezes as mulheres têm ideias incorrectas acerca dos seus efeitos adversos, benefícios para a saúde, taxas de sucesso, e até quanto ao modo de utilização (Davis e Wysocki, 1999). Um exemplo bastante relevante é a CE. Sendo uma medicação que não necessita de uma prescrição médica, é de grande importância a intervenção do farmacêutico na prestação da informação necessária. Sendo assim, o farmacêutico, juntamente com o médico prescritor, é de extrema importância para a elucidação sobre efeitos secundários e possíveis interacções, e deve ter a capacidade de relacionar sintomas inesperados por parte dos pacientes com possíveis efeitos adversos e/ou interacções, de modo a contribuir para uma utilização correcta, segura e eficaz da contracepção oral (Ansari, 2010).

Sendo que os produtos ditos “naturais” (principalmente à base de plantas medicinais) e suplementos vitamínicos têm vindo a ser cada vez mais utilizados, os farmacêuticos, cujo conhecimento está mais orientado para a farmacoterapia, têm um

papel importante na avaliação da segurança e eficácia destes produtos, e na orientação do paciente quanto ao seu uso (Lin *et al.*, 2008).

No entanto, muitas vezes este aconselhamento é insuficiente ou mesmo inexistente, tanto por falta de conhecimento sobre o assunto, como por uma certa atitude negativa por parte dos farmacêuticos (bases científicas limitadas). De facto, a informação fornecida aos estudantes de Ciências Farmacêuticas sobre suplementos alimentares e dietéticos é desproporcional ao uso generalizado destes produtos (Lin *et al.*, 2010). De acordo com um estudo australiano, os consumidores estão satisfeitos com a informação fornecida pelos farmacêuticos sobre medicamentos complementares (suplementos, produtos naturais). Em contrapartida, a maioria dos farmacêuticos não estão satisfeitos com o seu papel informativo, e o acesso a fontes de evidência científica fazem parte da questão (Tran *et al.*, 2013).

De acordo com Martins *et al.* (2002), a prevalência da auto-medicação na população urbana em Portugal é de 26.2%, sendo que o grupo terapêutico das vitaminas, suplementos minerais e outros produtos alimentares teve uma procura de 21.4%. No entanto, no advento de um problema de saúde ligeiro/moderado, 27.6% procuraram os serviços de um farmacêutico, e metade das pessoas automedicadas fizeram-no com aconselhamento de um farmacêutico (Martins *et al.*, 2002). Estes números vêm confirmar a importância do papel do farmacêutico numa farmácia comunitária no que diz respeito à prevenção de reacções adversas e de interacções tanto farmacológicas, como não farmacológicas, com diferentes fármacos e, mais especificamente, com a contracepção oral.

CONCLUSÃO

Como afirmado anteriormente, a contracepção oferece às mulheres a opção de planejar a sua família e o seu futuro, de modo a ir de encontro às suas necessidades e desejos, e deste modo tornar a mulher num membro mais activo na sociedade. Para além disto, os contraceptivos foram decisivos para uma diminuição da mortalidade infantil, e de morbilidades associadas a gravidezes e abortos mal sucedidos (Kaunitz, 2008) (Bayer, 2012).

A contracepção oral é considerada como o método contraceptivo mais eficaz, e também o mais prescrito e utilizado pelas mulheres (Sitruk-Ware, 2004) (Bayer, 2012). O mesmo se verifica em Portugal, onde 65.9% das mulheres usam contraceptivos orais (Pacheco *et al.*, 2011). Para além da sua alta eficácia, o seu efeito é completamente reversível, e a mulher pode conceber pouco tempo depois da descontinuação da contracepção oral (Bayer, 2012).

Apesar dos diferentes tipos de CO existentes (diferentes componentes, dosagens e dias de administração), o seu mecanismo de acção é basicamente o mesmo: um componente estrogénico e um componente progestativo, que juntamente provocam uma diminuição da produção hormonal endógena, supressão da ovulação e revestimento do endométrio, formação de uma “barreira” natural de muco para impedir a entrada de espermatozoides, e uma hemorragia de privação, que confirma à mulher que não está grávida (Bayer, 2012). Excepções aos contraceptivos estroprogestativos são a contracepção progestativa (sem componente estrogénico, mais adequada na fase de amamentação) e contracepção de emergência (também só com progestativo, ou um modulador selectivo dos receptores da progesterona) (Bayer, 2012) (Resumo das Características do Medicamento - Cerazette, 2013).

As vantagens da contracepção oral passam também pelos benefícios não contraceptivos que traz. Desde o seu aparecimento, as formulações têm vindo a ser alteradas (melhoradas), de modo a que hoje em dia tenham um vasto leque de efeitos benéficos, que vão desde a diminuição dos sintomas relacionados com a menstruação, tais como regulação do ciclo menstrual, redução da dismenorreia e síndrome pré-menstrual, até benefícios a longo prazo, como é o caso da diminuição do risco de cancro do ovário, endométrio, colo-rectal, prevenção de osteoporose e efeitos benéficos dermatológicos (Pacheco *et al.*, 2011) (Kiley e Hammond, 2007).

Contudo, efeitos adversos são (ainda) inevitáveis, desde os mais ligeiros (cefaleias, aumento de peso), até aos mais graves, a nível cardiovascular (tromboembolismo venoso, enfarte do miocárdio) e relativamente ao risco aumentado de cancro da mama (Burkmana *et al.*, 2010) (Sitruk-Ware e Nath, 2013) (Kiley e Hammond, 2007).

É necessário pesar os riscos e benefícios dos CO, e fazer uma avaliação do risco em cada caso, pois cada mulher tem factores de risco específicos associados a cada tipo de contracepção. No entanto, para a maioria das mulheres em idade reprodutiva, o risco absoluto de consequências graves é compensado pelos múltiplos benefícios da contracepção oral (Bayer, 2012).

A eficácia contraceptiva dos CO, apesar de bastante elevada, pode ser alterada por interacções indesejadas, com outros fármacos, ou mesmo substâncias ou produtos não farmacológicos. Estas podem interferir com a absorção, metabolismo, distribuição e excreção dos CO, podendo diminuir a sua eficácia, ou aumentar os seus efeitos adversos, sendo que as principais interacções ocorrem por interferência com as enzimas do citocromo P450 (intervenientes na metabolização dos CO) (Faculty of Sexual & Reproductive Health Care, 2011).

A obesidade, como um problema de saúde pública que afecta muitas mulheres em todo o mundo, é uma condição que acarreta mais riscos de mortalidade e morbilidade por si só. Ao provocar alterações fisiológicas, pode haver uma alteração da farmacocinética dos fármacos, incluindo dos CO, alterando a sua eficácia (Shaw e Edelman, 2013) (Robinson e Burke, 2013). Na obesidade observa-se uma diminuição dos níveis hormonais da contracepção, tanto por um aumento do tempo de semi-vida, como por um aumento do metabolismo dos CO (Edelman *et al.*, 2010) (Trussel *et al.*, 2009). Apesar dos riscos, a contracepção oral, sendo dos métodos mais eficazes, continua a ser bastante importante para prevenir gravidezes que são consideradas de risco. No entanto, e tendo em conta a pouca informação disponível sobre CO em mulheres obesas, será importante incluir mulheres com IMC superior a 30 kg/m² em estudos futuros, de modo a uma melhor compreensão desta relação e interacções, e para um melhor aconselhamento a estas mulheres no que diz respeito à contracepção (Murthy, 2010) (Shaw e Edelman, 2013).

Também o tabaco, um vício comum em todo o mundo, pode diminuir a eficácia dos CO, por aumento do seu metabolismo (indução das CYP) e excreção (Mueck e Seeger, 2005). Para além disto, interacções farmacodinâmicas com o tabaco vão

provocar um aumento do risco cardiovascular já associado aos CO, principalmente em mulheres com idade superior a 35 anos, nas quais o risco de morte por doença cardiovascular aumenta quase cinco vezes em relação às não fumadoras (Kroon, 2007) (Roy, 1999). Esta informação deve ser transmitida às mulheres fumadoras, para que tenham noção do risco a que estão sujeitas, e para que possam, deste modo, ser bem aconselhadas e optar pelo melhor método contraceptivo.

A interacção entre os CO e o álcool não é ainda totalmente conhecida e conclusiva, com estudos contraditórios. Sabe-se que consumo de álcool influencia os níveis de estrogénios e progesterona endógenos, aumentando os primeiros, e diminuindo os segundos. Sendo que os níveis elevados de estrogénio estão associados ao risco de cancro da mama, o uso de CO em mulheres que ingerem álcool, mesmo em pequenas quantidades, vai aumentar este risco, já aumentado por qualquer um destes factores isolado (Sarkola *et al.*, 1999) (Dumeaux *et al.*, 2004).

Também relativamente ao exercício físico os estudos são confusos. Tanto foram encontrados resultados em que o uso de CO provocava um aumento do consumo de oxigénio, como uma diminuição do VO_2 e da performance física durante o exercício (Casazza *et al.*, 2002). Para além disto, há que ter em conta o possível efeito secundário dos CO de aumento de peso e massa gorda, aspecto este que pode também influenciar de algum modo o exercício físico de alta competição (Rickenlund *et al.*, 2004). Mais uma vez, é necessário um maior número de estudos futuros, para obter uma conformidade entre resultados que levem a uma conclusão acerca da interacção entre os CO e a prática de exercício físico. Esta interacção poderá ser importante especialmente em atletas de alta competição, mas também em mulheres que pratiquem diariamente exercício.

Os componentes estrogénicos dos CO, ao diminuírem o metabolismo e a *clearance* da cafeína, vão atenuar o seu efeito calciúrico e o efeito nocivo que a cafeína pode ter na densidade óssea. Deste modo, os CO contribuem para uma redução do risco de fracturas, sendo que este efeito é mais importante para mulheres consumidoras de cafeína que têm uma baixa ingestão de cálcio, permitindo-lhes a preservação de minerais essenciais (Ribeiro-Alves *et al.*, 2003) (Oesterheld *et al.*, 2008).

Entre as maiores interações não farmacológicas com os CO encontra-se o hipericão, ou erva de S. João, um produto natural utilizado por todo o mundo para o tratamento da depressão leve a moderada. Pensa-se que seja um dos seus componentes, a hiperforina, a responsável por uma modulação da actividade do citocromo P450

(indutor enzimático) (Borrelli e Izzo, 2009) (Izzo e Ernst, 2009). Ao induzir a actividade de várias enzimas do citocromo P450, o hipericão vai provocar uma diminuição dos níveis circulantes dos CO, diminuindo a sua eficácia (probabilidade de hemorragias intermenstruais e até de gravidezes não desejadas) (Borrelli e Izzo, 2009) (Izzo e Ernst, 2009) (Hu *et al.*, 2005). Contudo, se os produtos com hipericão ingeridos possuem um baixo teor de hiperforina, a interacção com fármacos, neste caso com CO, será diminuída (Will-Sahab *et al.*, 2009) (Hu *et al.*, 2005). Ao adquirir um produto que contenha a erva de S. João, as mulheres utilizadoras de CO têm que ter em atenção o risco que correm, recorrendo à ajuda de um profissional de saúde. Contudo, estes produtos estão também disponíveis *online*, quer em *websites* de farmácias, quer em *websites* de produtos naturais, sem qualquer informação acerca das possíveis interacções com os CO ou outros fármacos (Thakor *et al.*, 2011). Mais uma vez se revela a importância do farmacêutico em aconselhar o consumidor o melhor que pode. Deste modo, este irá voltar à farmácia sempre que tenha uma questão sobre a sua medicação e possíveis reacções adversas e interacções, ao invés de procurar esta informação *online*.

Também alguns constituintes da toranja, as furanocumarinas (no fruto, sumo ou suplementos vitamínicos), vão provocar uma interacção não farmacológica com os CO. Sendo inibidoras da actividade da CYP3A4 e co-inibidoras da glicoproteína P, as furanocumarinas vão aumentar a biodisponibilidade e concentrações séricas dos CO. Como resultado desta interacção, surgem hemorragias intermenstruais, náuseas e vómitos, sendo que outras consequências clínicas desta interacção são ainda desconhecidas (Muntingh, 2011) (Huang *et al.*, 2004) (Greenway *et al.*, 2011).

Os contraceptivos orais estão implicados no metabolismo da homocisteína, regulado por vitaminas do complexo B (Lussana *et al.*, 2003). Tanto a vitamina B12, como a vitamina B9 (ácido fólico), B6 e B2 têm os níveis séricos diminuídos em utilizadoras de CO. Estas três vitaminas são essenciais durante a idade reprodutiva da mulher, e a sua deficiência pode ter consequências para a saúde da mulher, como um maior risco de tromboembolismo (↓ vitamina B6) e cefaleias (↓ vitamina B2). Apesar desta interacção com os CO, a diminuição observada nos níveis circulantes destas vitaminas estão ainda dentro dos valores normais. Apesar de ocorrer, de facto, uma interacção com os CO, esta não é muito grave para a saúde da mulher, pelo que nem sempre é estritamente necessário um controlo frequente dos níveis vitamínicos, nem uma suplementação vitamínica em mulheres utilizadoras de CO (Lussana *et al.*, 2003)

(McArthur *et al.*, 2013) (Palmerly *et al.*, 2013). No que diz respeito à vitamina E, os baixos níveis em circulação também provocados pelo uso de CO levam a um aumento da actividade plaquetária, contribuindo para os efeitos adversos dos CO a nível cardiovascular (Palmerly *et al.*, 2013). Neste caso, mais estudos são necessários, de modo a averiguar se uma suplementação com vitamina E seria benéfica numa tentativa de diminuição destes efeitos adversos dos CO.

Relativamente aos oligoelementos minerais, o uso de CO provoca alterações nos seus níveis, que têm implicação a nível da homeostase do organismo. O zinco, selénio, magnésio e fósforo têm os níveis séricos diminuídos em utilizadoras de CO, enquanto que o cobre, ferro e cálcio estão aumentados no organismo destas mulheres, em comparação com não utilizadoras de CO. Estas alterações vão causar efeitos no organismo que, mais uma vez, contribuem para os efeitos adversos dos CO, principalmente a nível cardiovascular (aumento do risco de tromboembolismo e doença cardiovascular) (Akinloye *et al.*, 2011).

O papel do farmacêutico entra aqui com grande relevância, principalmente no que diz respeito ao esclarecimento de dúvidas sobre medicação, informação de reacções adversas e possíveis interacções fármaco-fármaco e interacções não farmacológicas. Muitas vezes os médicos podem não se lembrar da polimedicação que muitos pacientes fazem, e não questionam sequer o uso de terapêuticas “naturais” que, no entanto, poderão interagir com alguns medicamentos, e provocar efeitos graves.

O aconselhamento farmacêutico é uma actividade muito importante, sendo necessária uma capacidade de relacionar sintomas inesperados com interacções que possam ocorrer, promovendo uma medicação eficaz e segura (Ansari, 2010). Os contraceptivos orais são muitas vezes adquiridos nas farmácias sem uma prescrição médica, mesmo a contracepção de emergência. Neste último caso, para além de todo o aconselhamento necessário à sua correcta utilização, não se pode esquecer que também este tipo de CO pode ser alvo de uma interacção não farmacológica, tal como os outros CO.

Sendo a farmácia um local de venda de suplementos vitamínicos e outros suplementos alimentares, o farmacêutico deve estar correcta e completamente informado acerca destes produtos, de modo a poder fornecer ao paciente toda a informação necessária. Isto nem sempre acontece na realidade, tanto por falta de formação académica curricular, como por uma atitude negativa e de desinteresse por parte do farmacêutico (Lin *et al.*, 2010). Esta é uma situação que deve ser corrigida, já

que cada vez mais estes produtos são procurados, principalmente por mulheres, e é à farmácia que grande parte da população recorre para aconselhamento (Martins *et al.*, 2002). Seria importante acrescentar mais formação sobre o tema de interacções não farmacológicas no plano de estudos de Ciências Farmacêuticas, para que os futuros profissionais estejam mais informados e se sintam capazes de fornecer aos pacientes um melhor aconselhamento.

Esta monografia exemplifica e demonstra as principais interacções não farmacológicas com os contraceptivos orais, interacções estas que são muitas vezes negligenciadas por parte dos doentes e dos próprios profissionais de saúde, mas que podem ser tão ou mais graves que as interacções farmacológicas. É importante dar a atenção necessária a este tipo de interacções, salientando-as durante o curso superior de Ciências Farmacêuticas, de modo a formar profissionais responsáveis, informados e habilitados a orientar os pacientes para uma medicação segura e eficaz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Consumo de tabaco na população portuguesa - análise dos dados do INS 2005/2006.* (2009). Obtido em Outubro de 2013, de Inquérito Nacional de Saúde: <http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/428/1/Tabaco.pdf>
- (2011). Obtido em Outubro de 2013, de Arkocápsulas: http://www.arkocapsulas.pt/detalhe_produto.php?id=38
- Resumo das Características do Medicamento - Cerazette.* (2013). Obtido em Outubro de 2013, de INFARMED: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9539&tipo_documento=rcm
- Akinloye, O., Adebayo, T. O., Oparinde, D. P., & Ogunyemi, E. O. (2011). Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Indian Medical Journal*, 60 (3), 308-315.
- Ansari, J. A. (2010). Drug Interactions and Pharmacist. *Journal of Young Pharmacists*, 2 (3), 326-331.
- Bayer, H. C. (Outubro de 2012). *Oral Contraceptives in perspective.* Obtido em Outubro de 2013, de Bayer Health Care: http://information.bayerpharma.com/html/pdf/Brochure_oral_contraceptives_in_perspective.pdf
- Berenson, A., & Rahman, M. (2012). Effect of hormonal contraceptives on vitamin B12 level and the association of the latter with bone mineral density. *Contraception*, 86, 481-487.
- Borrelli, F., & Izzo, A. (2009). Herb-drug interactions with St.John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 11 (4), 710-727.
- Brown, D., Portlock, J., & Rutter, P. (2012). Review of services provided by pharmacies that promote healthy living. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 34 (3), 399-409.
- Burkmana, R., Bella, C., & Serfaty, D. (2010). The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*, 84, 19-34.
- Butt, M., & Sultan, T. (2011). Coffee and its consumption: Benefits and risks. *Food Science and Nutrition*, 51, 363-373.

- Casazza, G., Suh, S.-H., Miller, B., Navazio, F., & Brooks, G. (2002). Effects of oral contraceptives on peak exercise capacity. *Journal of Applied Physiology*, 93, 1698-1702.
- Chatterton, R. T. (2012). *Pharmacology of Contraceptive Steroids*. Obtido em Outubro de 2013, de Global Library of Women's Medicine: http://www.glowm.com/section_view/heading/Pharmacology%20of%20Contraceptive%20Steroids/item/385
- Christin-Maitre, S. (2013). History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27, pp. 3-12.
- Cordeiro, C. H., & Chung M C, L. V. (2005). Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: Hypericum perforatum e Piper methysticum. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 15 (3), 272-278.
- Davis, A., & Wysocki, S. (1999). Clinician/patient interaction: Communicating the benefits and risks of oral contraceptives. *Contraception*, 59, 39S-42S.
- DGS. (2008). *Elementos estatísticos, Informação Geral - Saúde/2008*. Obtido em Outubro de 2013, de Direcção-Geral da Saúde: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i013685.pdf>
- Dumeaux, V., Lund, E., & Hjartaker, A. (2004). Use of oral contraceptives, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Cancer Epidemiologic Biomarkes & Prevention*, 13, 1302-1307.
- Edelman, A., Cherala, G., & Stanczyk, F. (2010). Metabolism and pharmacokinetics of contraceptive steroids in obese women: a review. *Contraception*, 82, 314-323.
- Faculty of Sexual & Reproductive Health Care, F. (2011). Drug Interactions with Hormonal Contraception - Clinical Effectiveness Unit Guidance.
- Fallah, S., Sani, F., & Firoozrai, M. (2009). Effect of contraceptive pill on the selenium and zinc status of healthy subjects. *Contraception*, 80, 40-43.
- Godsland, I. (1996). Interaction of oral contraceptive use with the effects of age, exercise habits and other cardiovascular risk modifiers on metabolic risk markers. *Contraception*, 53, 9-16.
- Greenway, F., Fujioka, K., & Su, Y. (2011). Vomiting from multivitamins: a potencial drug interaction. *American Journal of Therapeutics*, 18 (6), 453-457.
- Grossman, M., & Nakajima, S. (2006). Menstrual cycle bleeding patters in cigarette smokers. *Contraception*, 73 (6), 562-565.

- Hu, Z., Yang, X., Ho, P., Chan, S., Heng, P., Chan, E., . . . Zhou, S. (2005). Herb-Drug interaction. *Drugs*, 65 (9), 1239-1282.
- Huang, S.-M., Hall, S., Watkins, P., Love, L., Serabjit-Singh, C., Betz, J., . . . Murray, M. (2004). Drug interactions with herbal products and grapefruit juice: A conference report. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 75 (1), 1-12.
- Izzo, A., & Ernst, E. (2009). Interactions between oral contraceptives and prescribed drugs - An updated systematic review. *Drugs*, 69 (13), 1777-1798.
- Kaunitz, A. (2008). *The Importance of Contraception*. Obtido em Outubro de 2013, de Global Library of Women's Medicine: http://www.glowm.com/section_view/item/373/recordset/23365/value/
- Kiley, J., & Hammond, C. (2007). Combined Oral Contraceptives: A Comprehensive Review. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 50, 868-877.
- Kroon, L. (2007). Drug Interactions with Smoking. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 64, 1917-1921.
- Lebrun, C. M., Petit, M. A., McKenzie, D. C., Taunton, J. E., & Prior, J. C. (2003). Decreased maximal aerobic capacity with use of a triphasic oral contraceptive in highly trained women: a randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*, 37, 315-320.
- Liao, P. V., & Dollin, J. (Dezembro de 2012). Half a century of the oral contraceptive pill - Historical review and view to the future. *Canadian Family Physician*, 58, 757-60.
- Lin, H.-W., Pickard, A. S., Mahady, G., & Popovich, N. (2008). Conceptual development of a measure to assess pharmacists' knowledge of herbal and dietary supplements. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 72 (3) Article 59, 1-8.
- Lin, H.-W., Pickard, A. S., Mahady, G., Karabatsos, G., Crawford, S., & Popovich, N. (2010). An instrument to evaluate pharmacists' patient counseling on herbal and dietary supplements. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 74 (10) Article 192, 1-10.
- Lussana, F., Zighetti, M., Bucciarelli, P., Cugno, M., & Cattaneo, M. (2003). Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thrombosis Research*, 112, 37-41.

- Martins, A. P., Miranda, A. d., Mendes, Z., Soares, M. A., Ferreira, P., & Nogueira, A. (2002). Self-medication in a Portuguese urban population. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 11, 409-414.
- McArthur, J., Tang, H., Petocz, P., & Samman, S. (2013). Biological variability and impact of oral contraceptives on vitamins B6, B12 and folate status in women of reproductive age. *Nutrients*, 5, 3634-3645.
- McClave, A., Hogue, C., Huber, L., & Ehrlich, A. (2010). Cigarette smoking women of reproductive age who use oral contraceptives: results from the 2002 and 2004 behavioral risk factor surveillance systems. *Women's Health Issues*, 20-6, 380-385.
- Mueck, A., & Seeger, H. (2005). Smoking, Estradiol Metabolism and Hormone Replacement Therapy. *Current Medicinal Chemistry*, 3, 35-54.
- Muntingh, G. (2011). An overview of interactions between grapefruit juice and drugs. *South African Pharmaceuticas Journal*, 78 (8), 40-45.
- Murthy, A. (2010). Obesity and Contraception: Emerging Issues. *Seminars in Reproductive Medicine*, 28 (2), 156-163.
- Obodozie, O. (2012). Pharmacokinetics and drug interactions of herbal medicines: a missing critical step in the phytomedicine/drug development process. In A. Noreddin, *Readings in Advanced Pharmacokinetics - Theory, Methods and Applications* (pp. 127-156).
- Oosterheld, J. R., Cozza, K., & Sandson, N. B. (March-April de 2008). Oral Contraceptives. *Psychosomatics*, 49, pp. 168-175.
- OMS. (2003). *Adherence to long-term therapies - Evidences for actions*. Obtido em Outubro de 2013, de World Health Organisation: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf
- OMS. (2009). Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. (4ª).
- OMS. (2013). *Health topics - Obesity*. Obtido em Outubro de 2013, de World Health Organisation: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
- OMS. (2013). *Maternal Health - Contraceptive Prevalence Rate*. Obtido em Outubro de 2013, de http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mdg5/atlas.html?indicator=i1&date=Latest%20available%20since%202005
- Ordem dos Farmacêuticos. (2011). *Intervenção Farmacêutica na Contracepção de Emergência - Manual de Apoio*.

- Pacheco, A., Machado, A. I., Costa, A., Lanhoso, A., & Cruz, E. (2011). Consenso sobre Contracepção 2001.
- Palmer, M., Saraceno, A., Vaiarelli, A., & Carlomagno, G. (2013). Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17, 1804-1813.
- Plu-Bureau, G., Maitrot-Mantelet, L., Hugon-Rodin, J., & Canonico, M. (2013). Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiologic update. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27, 25-34.
- Redman, L., Scroop, G., Westlander, G., & Norman, R. (2005). Effect of a synthetic progestin on the exercise status of sedentary young women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90 (7), 3830-3837.
- Ribeiro-Alves, M., Trugo, L., & Donangelo, C. (2003). Use of oral contraceptives blunt the calciuric effect of caffeine in young women. *The Journal of Nutrition*, 133, 393-398.
- Rickenlund, A., Carlström, K., Ekblom, B., Brismar, T., Schoultz, B. v., & Hirschberg, A. (2004). Effects of oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89 (9), 4364-4370.
- Robinson, J., & Burke, A. (2013). Obesity and Hormonal Contraceptive Efficacy. *Woman's Health*, 9 (5), 453-466.
- Rosenberg, M., Waugh, M., & Stevens, C. (1996). Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 174, 628-632.
- Roy, S. (1999). Effects of smoking on prostacyclin formation and platelet aggregation in users of oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 180, S364-S368.
- Saito, M., Hirata-Koizumi, M., Matsumoto, M., Rrano, T., & Hasegawa, R. (2005). Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs. *Drugs Safety*, 28 (8), 677-694.
- Sampaio, M. G., Chaves, I., & Dias, A. (2000). Contracepção Hormonal Oral. *Acta Médica Portuguesa*, 13, 231-236.
- Sarkola, T., Ahola, L., & Pahlen, B. (2001). Lack of effect of alcohol on ethinylestradiol in premenopausal women. *Contraception*, 63, 19-23.

- Sarkola, T., Makisalo, H., Fukunaga, T., & Eriksson, C. J. (1999). Acute effect of alcohol on estradiol, estrone, progesterone, prolactin, cortisol, and luteinizing hormone in premenopausal women. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23 (6), 976-982.
- Serfaty, D. (2002). *Contracepção* (2ª ed.). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Shaw, K., & Edelman, A. (2013). Obesity and oral contraceptives: A clinician's guide. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27, 55-65.
- Silva, E., Naves, J., & Vidal, J. (2008). O papel do farmacêutico comunitário no aconselhamento ao paciente. *Boletim Farmacoterapêutica*, 4 e 5.
- Sitruk-Ware, R. (2004). Pharmacological Profile of Progestins. *Maturitas*, 47, 277-283.
- Sitruk-Ware, R., & Nath, A. (2013). Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 27, 13-24.
- Stanczyk, F., Archer, D., & Bhavnani, B. (2013). Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception*, 87, pp. 706-727.
- Sütterlin, M., Bussen, S., Rieger, L., Dietl, J., & Steck, T. (2003). Serum folate and vitamin B12 levels in women using modern oral contraceptives (OC) containing 20 mcg ethinylestradiol. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 107, 57-61.
- Thakor, V., Leach, M., Gillham, D., & Esterman, A. (2011). The quality of information on websites selling St. John's wort. *Complementary Therapies in Medicine*, 19, 155-160.
- Tran, S., Calabretto, J.-P., & Sorich, M. (2013). Consumer-pharmacist interaction around complementary medicines: agreement between pharmacist and consumer expectations, satisfaction and pharmacist influence. *International Journal of Pharmacy Practice*, 21, 378-385.
- Trussel, J., Schwarz, E., & Guthrie, K. (2009). Obesity and oral contraceptive pill failure. *Contraception*, 79, 334-338.
- Twohoger, S., Gertig, D., Gates, M., Hecht, J., & Hankinson, S. (2008). Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *American Cancer Society*, 112 (5), 1169-1177.

- Waylen, A., Jones, G., & Ledger, W. (2010). Effect of cigarette smoking upon reproductive hormones in women of reproductive age: a retrospective analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 20, 861-865.
- Westhoff, C., Jones, K., Robilotto, C., Heartwell, S., Edwards, S., Ziemann, M., & Cushman, L. (2009). Smoking and oral contraception continuation. *Contraception*, 79, 375-378.
- Will-Sahab, L., Bauer, D., Kunter, U., Roots, I., & Brattsöm, A. (2009). St John's wort extract (Ze 117) does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive. *The European Journal of Clinical Pharmacology*, 65 (3), 287-294.
- Wuliji, T., & Airaksinen, M. (2005). *Counselling, Concordance and Communication - Innovative Education for Pharmacists*. Obtido em Outubro de 2013, de International Pharmaceutical Federation: <http://www.fip.org/files/fip/PI/Counselling,%20Concordance,%20and%20Communication%20-%20Innovative%20Education%20for%20Pharmacists.pdf>
- Zhou, S. F. (2008). Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica*, 38 (7-8), 802-832.